



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ TANI VE TEDAVİ REHBERİ



ANKARA • 2026



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

TÜBERKÜLOZ TANI VE TEDAVİ REHBERİ

ANKARA - 2026

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 3. Baskı

Ankara, Nisan 2026

ISBN: 978-625-93191-3-1

Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1387

Baskı: Neyir Matbaacılık

Matbaacılar Sitesi 1341. Cadde No: 62 İvedik OSB - Yenimahalle/Ankara

Tel: +90 (0312) 395 53 00 - email: neyir@hotmail.com

Sertifika No: 49891

Bu yayın; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve yayımlanmıştır.

Her türlü yayın hakkı, T.C. Sağlık Bakanlığı'na aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi "Tüberküloz Rehberi", T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No, Ankara ve Yayın Tarihi şeklinde olmalıdır.

Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Şuayıp BİRİNCİ

Bakan Yardımcısı

Doç. Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL

Halk Sağlığı Genel Müdürü

Doç. Dr. Erdoğan ÖZ

HSGM Genel Müdür Yardımcısı

Dr. Edibe Nurzen NAMLI BOZKURT

HSGM Tüberküloz Dairesi Başkanı

Uzm. Dr. Senem YAZICI

HSGM Tüberküloz Dairesi Başkanlığı

(Redaksiyon)

Tüberküloz Önleme, Kontrol ve
Epidemiyoloji Birim Sorumlusu

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ YAYIN KOMİSYONU

Uzm. Dr. Hamit Harun BAĞCI

Doç. Dr. Mustafa Kemal BAŞARALI

Dr. Kanuni KEKLİK

Uzm. Dr. Tuğba GÜLER SÖNMEZ

Uzm. Dr. Hüsnüye ŞİMŞEK

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL

Doç. Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU

Uzm. Dr. Rıdvan ERDİN

Meryem SAYGI

HAZIRLAYANLAR

(İsme göre alfabetik)

Prof. Dr. Adem KARBUZ

Mik. Uzm. Ahmet ARSLANTÜRK

Prof. Dr. Ali ALBAY

Uzm. Dr. Asiye İNAN SÜER

Prof. Dr. Aslı Nur ÖZKAYA PARLAKAY

Prof. Dr. Aylin BABALIK

Doç. Dr. Can BİÇMEN

Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU

Dr. Derya ÖZTOMURCUK

Dr. Edibe Nurzen NAMLI BOZKURT

Doç. Dr. Emine ÖZSARI

Prof. Dr. Erkan ÇAKIR

Dr. Filiz AĞCA

Prof. Dr. Gönenç ORTAKÖYLÜ

Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ

Prof. Dr. H. Uğur ÖZÇELİK

Dr. Hüseyin ŞAHLAR

Prof. Dr. İlker DEVRİM

Dr. Mert AYDIN

Prof. Dr. Nevin HATİPOĞLU

Prof. Dr. Nuri ÖZKÜTÜK

Prof. Dr. Raika DURUSOY

Uzm. Dr. Senem YAZICI

Prof. Dr. Serir ÖZKAN

Süleyman Murat MUTLU

Uzm. Dr. Şahin Can ÖZALTUN

Prof. Dr. Şeref ÖZKARA

Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

Uzm. Dr. Tülay BULUT

Prof. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ

Prof. Dr. Zeki KILIÇASLAN

TEŐEKKÜR

*Rehberin taslağının hazırlanması ve çalışmalara yapmış
olduğu büyük katkılarında dolayđ Prof. Dr. Şeref ÖZKARA'ya;
Rehberin alerji bölümüne katkıda bulunan
Uzm. Dr. Metin KEREN'e teőekkür ederiz.*

ÖN SÖZ

Dünya genelinde yürütülen kapsamlı çalışmalara ve elde edilen önemli başarılarla rağmen tüberküloz, günümüzde hâlen ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 10 milyon yeni tüberküloz vakası görülmekte ve 1,5 milyon insan bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Oysa tüberküloz, önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülmekte olan “Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi”, bu alandaki küresel çabaların temelini oluşturmaktadır.



Bakanlığımız, uzun yıllardır başarıyla yürüttüğü Ulusal Tüberküloz Kontrol Programını, küresel hedefler doğrultusunda güncelleyerek kararlılıkla uygulamaya devam etmektedir. Programın nihai hedefi, Türkiye’de tüberküloz insidansını ve ölümlerini azaltmak, hiçbir ailenin tüberküloza bağlı yıkıcı maliyetle karşılaşmamasını sağlamak ve “**Verem Hastalığı Olmayan Türkiye**”ye ulaşmaktır. Bu amaç doğrultusunda koruyucu hizmetler, erken tanı, yeterli ve uygun tedavi, bakım ve sosyal destek çalışmalarını kapsayan bütüncül bir yaklaşım benimsenmiştir. Hedefe ulaşmada Bakanlık teşkilatımızın yanı sıra tüm sağlık çalışanlarımızın ve gönüllü kuruluşlarımızın iş birliği büyük önem taşımaktadır.

Tüberküloz kontrol programı kapsamında; tanı, tedavi, takip ve diğer hizmetlerin ülke genelinde standardize edilmesi ve kesintisiz şekilde yürütülmesi amacıyla Bakanlığımız tarafından 2011 yılında “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi” hazırlanarak uygulamaya konulmuştur. Ancak, dünyadaki bilimsel gelişmeler ve tüberküloz kontrolüne ilişkin yenilikler doğrultusunda söz konusu rehberin güncellenmesi gerekliliği doğmuştur. Bu kapsamda, Bakanlığımız bünyesinde yürütülen Bilim Kurulu çalışmaları sonucunda “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi” yeniden *düzenlenmiştir*.

Elinizdeki bu rehberin, tüberkülozla mücadeleimizde tüm hekimlerimiz ve sağlık çalışanlarımıza yol gösterici olacağına yürekten inanıyorum. Rehberin hazırlanmasında emeği geçen değerli bilim insanlarına ve Bakanlığımız personeline en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Kemal MEMİŞOĞLU
Sağlık Bakanı

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	VII
KISALTMALAR	XIII
TABLOLAR LİSTESİ	XVII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIX
1. TÜRKİYE’DE TÜBERKÜLOZUN DURUMU VE TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNÜN AMAÇLARI	1
2. TÜBERKÜLOZ BULAŞMASI, ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI	11
3. TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU (TBE) TANISI	17
3.1. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT)	19
3.2. İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ (İGST)	24
4. TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU (TBE) TEDAVİSİ	31
4.1. TANIM VE ENDİKASYONLAR.....	31
4.2. TBE TEDAVİ REJİMLERİ.....	33
4.3. KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİNİN İZLENMESİ	36
4.4. RD/ÇİD-TB TEMASLILARINDA KORUYUCU TEDAVİ.....	37
5. AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI	41
TÜBERKÜLOZ SEMPTOMLARI	41
TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI RİSKİNİ ARTIRAN DURUMLAR	42
TÜBERKÜLOZDA FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	44
TÜBERKÜLOZDA RADYOLOJİK BULGULAR.....	44
MİKROBİYOLOJİ	46
NÜKLEİK ASİT ÇOĞALTMA TESTLERİ	49
SEROLOJİ.....	50
İDRAR LAM TESTİ	50
TDT, TBDT VE İGST	50
HÜCRE SAYIMI, BİYOKİMYASAL TESTLER.....	50
AKCİĞER DIŞI TB OLGULARINDA BAKTERİYOLOJİ	51

HİSTOPATOLOJİ	51
OLGU TANIMLARI.....	53
6. TB HASTALIĞI TEDAVİSİ.....	59
6.1 TB TEDAVİSİNE BAŞLAMA	59
6.2. TB TEDAVİSİNİN SÜRDÜRÜLMESİ	70
6.3. YAN ETKİLERE YAKLAŞIM.....	82
6.4. TB TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASI	104
6.5. TB TEDAVİSİNDE EK YAKLAŞIMLAR	109
6.6. ÖZEL DURUMLARDA TB TEDAVİSİ.....	111
7. AKCİĞER DIŞI TB.....	123
7.1. PLEVRA TÜBERKÜLOZU.....	124
7.2. TB LENFADENİTİ.....	125
7.3. KEMİK TÜBERKÜLOZU.....	126
7.4. TB MENENJİT	127
7.5. GENİTO-ÜRİNER TB.....	129
7.6. MİLİYER TB.....	130
7.7. GASTRO-İNTESTİNAL TB.....	130
7.8. PERİTON TÜBERKÜLOZU VE TB ASİTİ.....	131
7.9. KARACİĞER TÜBERKÜLOZU.....	132
7.10 PERİKARD TÜBERKÜLOZU	132
8. İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ	137
İLAÇ DİRENCİ GELİŞİMİ MEKANİZMASI VE TANIMLARI	139
İLAÇ DİRENCİNDEN ŞÜPHELENMEK VE SEVK.....	141
TÜBERKÜLOZ REFERANS HASTANESİNDE YAPILACAKLAR.....	142
RD/ÇİD/YİD-TB TEDAVİSİ	147
DİRENÇLİ TB İLAÇLARININ YAN ETKİLERİ.....	153
BULAŞTIRICILIĞIN SONA ERMESİ	155
HASTANIN TABURCULUĞU.....	155
KONTROLLER	156

TEDAVİNİN SÜRDÜRÜLMESİNDE VSD'NİN GÖREVLERİ.....	157
ÇİD-TB TEMASLILARI.....	158
HASTA UYUMUNUN SAĞLANMASI	158
TAKİP DIŞI KALAN YA DA TEDAVİYİ REDDEDEN RD/ÇİD/YİD-TB HASTASINDA YAPILACAKLAR	159
RD/ÇİD/YİD-TB HASTASININ TEDAVİSİNİN TAMAMLANMASI VE TANIMLAR.....	160
9. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZU.....	165
TEMAS, ENFEKSİYON, HASTALIK	165
ÇOCUKLARDA TB HASTALIĞI TANISI.....	168
ÇOCUKLARDA TB KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ	173
ÇOCUKLARDA TB TEDAVİSİ	178
10. HIV ENFEKSİYONU VE TB BİRLİKTELİĞİ	189
11. ZONOTİK TB.....	195
12. TÜBERKÜLOZUN BİLDİRİMİ.....	203
13. TEMASLI MUAYENESİ, RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR.....	215
A. TEMASLI MUAYENESİ.....	215
B. RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR	223
14. SAĞLIK KURUMLARINDA VE DİĞER YERLERDE BULAŞMANIN ÖNLENMESİ VE KONTROLÜ	233
I. YÖNETİMSEL ÖNLEMLER	233
II. HASTANEDE VE VSD'DE MÜHENDİSLİK ÖNLEMLER	238
III. KİŞİSEL KORUYUCU ÖNLEMLER	239
15. BCG (BACILLE CALMETTE-GUÉRİN) AŞISI	243
16. TB DIŞI MİKOBAKTERİLER	251
17. EKLER.....	259
EK1. END TB STRATEJİSİ (TÜBERKÜLOZU BİTİRME STRATEJİSİ) VE BİRLEŞMİŞ MİLLETLER YÜKSEK DÜZEY TOPLANTISI	259
A. END TB STRATEJİSİ (TÜBERKÜLOZU BİTİRME STRATEJİSİ)...	259

B. BİRLEŞMİŞ MİLLETLER YÜKSEK DÜZEY TÜBERKÜLOZ TOPLANTILARI	263
EK 2. TB HASTA BAKIMI VE ETİK.....	265
EK 3. TÜBERKÜLOZUN MİKROBİYOLOJİK TANISI	269
EK 4. TB İLAÇLARI.....	290
EK 5. CİDDİ ERKEN TİP REAKSİYONLARDA İLAÇ BAŞLAMA.....	335
EK 6. TÜBERKÜLOZUN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİ VE HASTALARA SOSYO-EKONOMİK DESTEK UYGULAMALARI	337
EK 7. TB KONTROLÜ İLE İLGİLİ MEVZUAT	345
EK 8. TB DB TARAFINDAN KULLANILMAKTA OLAN KILAVUZ VE REHBERLER	363
EK 9. TÜBERKÜLOZ İÇİN KULLANILAN ICD-10 KODLARI	364
EK 10. VEREM (TÜBERKÜLOZ) HASTALARI İLE HASTA YAKINLARINI BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU	367
18. KAYNAKLAR.....	373

KISALTMALAR

AC TB	Akciğer Tüberkülozu
AD TB	Akciğer Dışı Tüberküloz
ADA	Adenozin Deaminaz
AH	Aile Hekimi
AIDS	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin Amino Transferaz
AMK	Amikasin
AMS	Açlık mide suyu
Anti-TNF	Tümör Nekrozis Faktörü İnhibe Eden İlaçlar
ARB	Asit Alkolle Dirençli Basil (Aside Rezistan Basil)
ART	Anti Retroviral Tedavi
AST	Aspartat Amino Transferaz
ATS	Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
BL/BAL	Bronş Lavajı/Bronkoalveolar Lavaj
BCG	Bacille Calmette- Gurin Aşısı
BDK, B	Bedakuilin
BMRC	İngiliz Tıbbi Araştırma Kurumu (British Medical Research Council)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTS	Britanya Toraks Derneği (British Thoracic Society)
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
CYC	Sikloserin
ÇİD-TB	Çok İlaç Dirençli TB
DGT	Doğrudan Gözetimli Tedavi

DGTS	Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (İngilizce: Directly Observed Treatment Short Course- DOTS).
DLM, D	Delamanid
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO)
EDTA	Etilendiamintetrasetik Asit
EMB, E	Etambutol
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETO	Etyonamid
EZN	Ehrlich Ziehl Neelsen
FDA	Gıda Ve İlaç Kurumu (Food And Drug Administration)
FFP	Filtre Eden Yüz Parçası (Filtering Face Piece)
HEPA filtresi	Yüksek Etkinlikli Partikül Hava Filtresi (High-Efficiency Particulate Air Filter, HEPA Filter)
HIV	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HSGM	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
İDT	İlaç Duyarlılık Testi
İFN-γ	İnterferon Gama
İGST	İnterferon Gama Salınım Testleri (Interferon Gamma Releasing Assay- IGRA)
İL	İnterlökin
İMP-CLS	İmipenem-Cilastatin
İNH, H	İzoniyazid
İZCİ	Bulaşıcı Hastalık Sürveyans ve Erken Uyarı Sistemi
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testi
KLF, K	Klofazimin
kPa	Kilopaskal
KrKl	Kreatinin Klirensi
KVKK	Kişisel Verileri Koruma Kanunu
LED	Işık Yayan Diot (Light-Emitting Diode)
LEV	Levofloksasin

LNZ, L	Linezolid
LPA	Ters Hibridizasyon Testi (Line Probe Assay)
MDR-TB	Bk. ÇİD-TB.
MIRU-VNTR	Mikobakteriyel Serpiştirilmiş Tekrarlayan Birim-Değişken Sayılı Tandem Tekrarı (Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat)
MOKS	Moksifloksasin
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRP	Meropenem
MTBK	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i> kompleks
MTE	Mobil Tarama Ekibi
NaCl	Sodyum Klorür
NAÇT	Nükleik Asit Çoğaltma Testleri
OFL	Ofloksasin
Ön-YİD-TB	Ön Yaygın İlaç Direnci
PAS	Para-Amino Salisilik Asit
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPD	Saflaştırılmış Protein Türevi (Purified Protein Derivative)
PTO	Protiyonamid
PTM, Pa	Pretomanid
PZA, Z	Pirazinamid
RBT	Rifabutin
RD	Rifampisin Direnci
RFLP	Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)
RİF, R	Rifampisin
RNA	Ribonükleik Asit
RPT	Rifapentin
SM, S	Streptomisin
SON	Solid Organ Nakli
SSS	Santral Sinir Sistemi
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği

TB	Tüberküloz
TBDT	Tüberküloz Deri Testi
TB DB	Tüberküloz Daire Başkanlığı
TBE	Tüberküloz Enfeksiyonu
TDM	Tüberküloz Dışı Mikobakteri (İngilizce'de: Non-Tuberculous Mycobacteria-NTM Ya Da Mycobacteria Other Than Tuberculosis- MOTT)
TDT	Tüberkülin Deri Testi
TGD	Tüm Genom Dizilimi
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRD	Terizidon
TSİM	Türkiye Sağlık İstatistikleri Modülü
TSM	Toplum Sağlığı Merkezi
TULSA	Tüberküloz Ulusal Laboratuvar Sürveyans Ağı
TUVSDF	Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu
UN	Birleşmiş Milletler (United Nations)
UNION	Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Birlik (International Union Against Tuberculosis And Lung Disease- IUATLD)
UTP	Ulusal Tüberküloz Programı
UTRL	Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı
UTS	Ulusal Tüberküloz Sistemi
UV	Ultraviyole (Mor Ötesi)
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VSD	Verem Savaşı Dispanseri
VSDB	Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı (Tüberküloz Daire Başkanlığı olmuştur)
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü BT
YİD-TB	Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz (Extensively Drug Resistant Tuberculosis, XDR-TB)

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	TB Basilinin Bulaşmasını Etkileyen Faktörler	11
Tablo 2.	Ülkemizde Tüberküloz Enfeksiyonu (TBE) İçin Test Seçimi Önerisi.....	18
Tablo 3	Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri	22
Tablo 4.	Tüberküline Yanıtı Azaltan Faktörler.....	23
Tablo 5.	TDT ve İGST’de Tekrarlanabilirlik ve Varyasyonun Nedenleri	26
Tablo 6.	TB Enfeksiyonu (TBE) Tedavi Endikasyonları.....	32
Tablo 7.	TB Enfeksiyonunun TB Hastalığına Dönüşme Riskini Artıran Durumlar	43
Tablo 8.	Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları.....	64
Tablo 9.	TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Günlük Tedavi Şeması.....	66
Tablo 10.	TB Tedavisinde Yapılması Gereken Değerlendirme ve Testlerin Zamanları	80
Tablo 11.	TB Tedavisinde İdame Dönemine Geçiş	81
Tablo 12.	Erken Tip Ciddi Olmayan (Anafaktik Olmayan) Reaksiyonlar İçin Tekrar Tedavi Başlanmasında Kullanılabilecek Kademeli Doz Arttırımı Önerisi.....	87
Tablo 13.	İlaça Duyarlı Ve İlaça Dirençli TB Hastalarının Tedavi Sonuçlarının Tanımları.....	106
Tablo 14.	AntiTB İlaçların Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı.....	114
Tablo 15.	İlaç Direnci Dışı Nedenlerle Kullanılamayan Birinci Seçenek İlaçlar Olursa Önerilen Tedavi Rejimleri	116
Tablo 16.	İdame Döneminde İNH ve RİF Verilen HIV Negatif Hastalarda 6 Aylık Tedavi Sonrası Nüks Oranları	118

Tablo 17.	Tedavisini Aksatan Yeni, Nüks ve Takip Dışı Kalıp Dönen Olgulara Yaklaşım	119
Tablo 18.	TB Tedavisinin Süresini Uzatmak Gereken Durumlar	120
Tablo 19.	TB İlaç Direnci İle İlgili Tanımlar.....	140
Tablo 20.	RD/ÇİD/YİD-TB Tedavisinde DSÖ'nün Önerdiği Rejimler	148
Tablo 21.	Dirençli TB Tedavisinde Kullanılan İlaçların Gruplandırılması.....	152
Tablo 22.	Uzun süreli ÇİD-TB Tedavisinin Evreleri	152
Tablo 23.	İkinci Seçenek TB İlaç Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri	153
Tablo 24.	Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evrelerin Özellikleri ve Tedavi	167
Tablo 25.	Enfekte Çocuğun Yaşına Göre Hastalanma Riski (Bağışıklığı Baskılanmamışlarda)	167
Tablo 26.	Çocuklarda TDT, TBDT ve İGST Kullanımı	175
Tablo 27.	Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri.....	179
Tablo 28.	Çocukluk Çağı TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Dozları Ve Yan Etkileri.....	181
Tablo 29.	Yeni Olguda İdame Tedaviye Geçiş	183
Tablo 30.	2015 Sonrası Strateji Hedefleri.....	261
Tablo 31.	End TB Stratejisinin 2018-2022 Dönemi Hedefleri ve Gerçekleşme Durumu	263
Tablo 32.	Birleşmiş Milletler 2027 TB Hedefleri.....	264
Tablo 33.	Kurum Dışı TB Şüpheli Hasta Örneğinin (Kategori B) Paketlenmesi ve Gönderilmesi	277
Tablo 34.	Yaymaların Değerlendirme Kriterleri.....	280
Tablo 35.	Erken Tıp Reaksiyonlar İçin Major İlaçlarla Yeniden İlaç Başlama Protokolü (Hızlı Desensitizasyon) Önerisi.....	335
Tablo 36.	TB'nin Sosyal Belirleyicileri ve Yapılması Gerekenler.....	337

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Türkiye’de VSD’lere Kayıtlı Yeni TB Olgu Hızları (100.000 nüfusta), 1960-2004	4
Şekil 2.	Türkiye’de Yıllara Göre Kayıtlı Toplam TB Olgu Hızı (100.000 nüfusta), 2005-2023	4
Şekil 3.	TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi	12
Şekil 4.	Tüberkülin Deri Testi Uygulaması.....	21
Şekil 5.	Tüberkülin Deri Testi Okunuşu.....	21
Şekil 6.	Epitelioid Histiyositler, Dev Hücreler ve Lenfositlerle Çevrili Nekroz İçeren Granülom	52
Şekil 7.	Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) Paketi ve Yeni TB Olğusunun Bir Günlük İlaç Poşeti.	72
Şekil 8.	Form 014 Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Ekranı	207
Şekil 9.	2035 Hedeflerine Ulaşmada Küresel TB İnsidans Hızlarında Arzu Edilen Düşüş	262
Şekil 10.	Balgam Kabı Örnekleri	272
Şekil 11.	Kurum İçi İkili Kap Örneği	276
Şekil 12.	Kurum Dışı Klinik Örnek İçin Üçlü Taşıma Kabı Örneği.....	278
Şekil 13.	Balgam Yaymasının EZN Boyamasında ARB Görünümü.....	281
Şekil 14.	(A) Katı Kültürde Üreyen <i>M. tuberculosis</i> Kolonileri, (B) Sıvı Kültürde <i>M. tuberculosis</i> Üreme Görünümü	282
Şekil 15.	(A) Sıvı Kültürden EZN Boyamada <i>M. tuberculosis</i> Kord Görünümü, (B) Sıvı Kültürden EZN Boyamada TDM Görünümü.	284
Şekil 16.	2023 Yılında Dünya Geneline Tüberküloz Olgularının En Önemli 5 Risk Faktörü ile İlişkili Tahmini Sayıları	338
Şekil 17.	2023 Yılında Türkiye’de Tüberküloz Olgularının En Önemli 5 Risk Faktörü ile İlişkili Tahmini Sayıları.....	339



1.

**TÜRKİYE'DE
TÜBERKÜLOZUN
DURUMU VE
TÜBERKÜLOZ
KONTROLÜNÜN
AMAÇLARI**

1. TÜRKİYE’DE TÜBERKÜLOZUN DURUMU VE TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNÜN AMAÇLARI

GİRİŞ

TB kontrolü ülkemizde yaklaşık yüz yıllık bir süredir verem savaşı adıyla anılmıştır. Dünyada ve ülkemizde bilimsel gelişmeler izlenerek Ulusal TB Kontrol Programı yenilenmektedir. TB kontrolü uygulamaları, tanı ve tedavi standartları, kullanılacak kayıt ve raporlama sistemi için rehberler hazırlanmakta, bu rehberler ülke genelinde uyumlu ve standart bir yaklaşımı sağlamaktadır. Türkiye’de verem savaşı ile ilgili ilk “rehber” 1932 yılında basılmıştır. Bunu izleyerek, 1953, 1963, 1971-1974, 1985, 1990’da rehberler yayımlanmıştır (1). Verem Danışma Kurulu 1996 yılında ülkemize özgü bir yaklaşımı benimsemiştir (2). TB DB tarafından 1998, 2003, 2011 ve 2019 yıllarında TB tanı ve tedavisi için standartları içeren “rehberler” yayımlanmıştır (1, 3-5).

Rehberin 2026 yılında yayımlanması için çalışmalar başlatıldı; ilk olarak 2024 yılında toplanan Bilim Kurulunda alınan görüşler doğrultusunda bir taslak hazırlandı, tartışma noktaları belirlendi. Üç günlük bir Bilim Kurulu toplantısında ana hatları oluşturuldu. Bilim Kurulunda oluşturulan taslak üzerine görüşler yeniden gözden geçirilerek yeni taslak oluşturuldu ve kurul üyelerine gönderildi. Rehberin son hali, bir çevrimiçi ortak toplantı ile ikinci kez hazırlanan taslak üzerine yürütülen tartışma ile belirlendi. Bu rehberin hazırlanışında, ülkemizdeki ve dünyadaki diğer rehberlerden, dünyanın ve ülkemizin deneyimlerinden yararlanıldı ve bilimsel kanıtların sınırlı olduğu konularda uzman görüşü ile karar verildi. Özellikle DSÖ, ATS, BTS rehberleri ve Kanada TB Standartları da yol gösterici oldu.

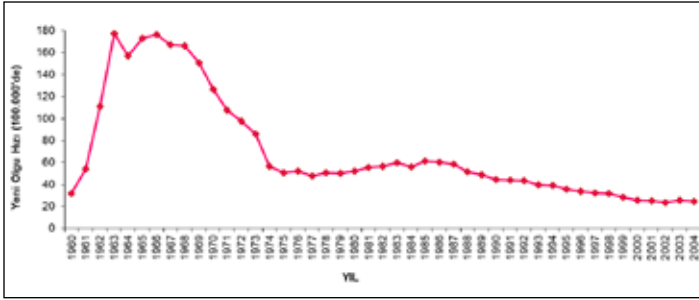
TÜRKİYE’DE TÜBERKÜLOZUN DURUMU

Türkiye’de TB kontrolünün ilk kurumu olarak, yaklaşık 100 yıl önce 1918’de İzmir’de Verem Savaşı Derneğinin kurulduğu bilinmektedir. Sonrasında Verem Savaşı Dernekleri, Verem Savaşı Dispanserleri, TB hastaneleri, TB pavyonları on yıllar içinde artmıştır. Bu sırada, 1930 yılında Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, TB hastalarının izolasyonu ve bildiriminin mevzuatını oluşturulmuştur. Aynı zamanda, 1947’de Verem Eğitim ve Propaganda Haftası’nın başlaması, 1948’de Ulusal Verem Savaşı

Derneği'nin kurulması, 1949'da verem danışma kurulları oluşturulması, 1953'te TB kongrelerinin başlatılması ve bilimsel yayınların artışı konunun bilimsel çerçevesini geliştirmiştir.

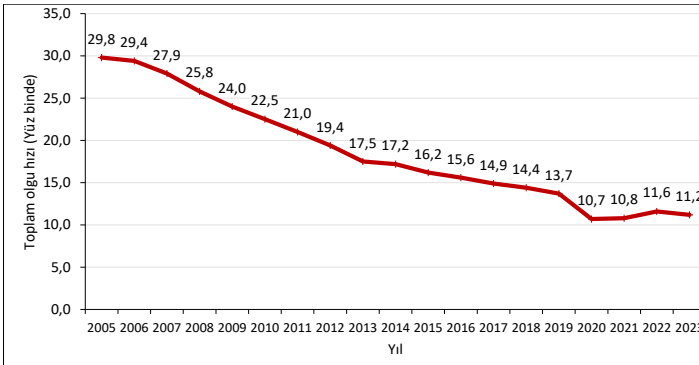
1950'li yıllarda başlayan BCG aşı kampanyaları, 1960'lı yıllarda başlayan kadastro usulü Röntgen taramaları 1970'li yılların ortalarına kadar sürdürülmüştür. 1960'larda başlayan hastaların kayda alınması, aylık verilerin toplanarak yıllık hale dönüştürülmesi; 2005 yılından itibaren hasta verilerinin bireysel olarak toplanması sistemine geçişle önemli bir netelik sıçraması göstermiştir (Şekil 1 ve 2).

YILLARA GÖRE YENİ OLGU HIZLARI, 1960-2004, TÜRKİYE



Şekil 1. Türkiye'de VSD'lere Kayıtlı Yeni TB Olgu Hızları (100.000 nüfusta), 1960-2004

YILLARA GÖRE TB İNSİDANSI, 2005-2023



Şekil 2. Türkiye'de Yıllara Göre Kayıtlı Toplam TB Olgu Hızı (100.000 nüfusta) 2005-2023

Şekil 1'de yer alan veriler, VSD'lerden toplu veri olarak toplanmışken Şekil 2'deki bilgiler bireysel hasta verileridir.

Kayıtlı Tüberküloz olgu hızı 2005'ten itibaren her yıl %5 düşüş göstermiştir. Bu düşüş, göçle gelen hastaların olduğu dönemde de devam etmiştir. Türkiye'de TB kontrol programı, yabancı ülke doğumlu hastalarda da tüberkülozu başarıyla yönetmiştir.

Hem dünyada hem Türkiye'de COVID 19 etkisi ile 2020 yılında verem savaşı faaliyetlerinde ve hastaların sağlık kurumlarına başvurmada azalma olmuştur (6, 7). Pandeminin bu etkileri kayıtlı olgu sayısı ve olgu hızına etki etmiştir. COVID 19 pandemisi bitince, Türkiye'de TB olgu hızında düşüşün sürdüğü görülmüştür. Dünyada ise salgın sonrası kayıtlı olgu sayısında artış sürmüştür.

- Türkiye'de 2020 yılında kayıtlı hasta sayısı 2019'a göre 11.401'den 8.925'e (%21,7) düşmüştür. Dünyada ise aynı dönemde kayıtlı TB sayısı 7,1 milyondan 5,8 milyona (%18,3) düşmüştür.
- Türkiye'de 2023 yılında kayıtlı hasta sayısı 2019 yılına göre 11.401'den 9.527'ye (%16,4) düşmüştür. Aynı dönemde dünyada kayıtlı TB hasta sayısında 7,1 milyondan 8,2 milyona (%15,5) çıkmıştır.

Bunun anlamı, pandemide ülkemizde tüberküloz kontrolünün başarılı bir şekilde yürütüldüğüdür.

Türkiye "End TB Stratejisi"nin hedeflerini gerçekleştirmeyi amaçlamaktadır (8, 9).

Tüberküloz hastalarının kayıtları VSD'lerde tutulmaktadır. Bu veriler TB DB tarafından toplanmaktadır. Hatalı noktaların düzeltilmesi, mükerrer hasta girişlerinin ayıklanması ve verilerin analizinin ardından sonuçlar yıllık raporlarda yayımlanmaktadır. Türkiye'de TB yıllık raporları 2007'den itibaren düzenli olarak yayımlanmıştır (10). Bu raporlar 2005 ve sonrası yılların bireysel verilerinin, tedavi sonuçlarının analizini ve TB kontrol çalışmalarının özetini içermektedir. DSÖ tarafından 1997 yılından itibaren düzenli olarak yayımlanan yıllık küresel tüberküloz raporlarında da ülkemiz verileri, kayıtlı hasta verileri ve DSÖ tahminleri şeklinde yer almaktadır (7).

TB KONTROLÜNÜN AMAÇLARI

Ülkemizde TB kontrol programının nihai hedefi TB'nin eliminasyonudur.

TB kontrolünün başlıca amaçları şunlardır:

1. Tüberkülozun bulaşmasını azaltmak ve yeni hastaların ortaya çıkışını önlemek,
2. TB hastalarına erken tanı konulmasını sağlamak,
3. Hastalara erken tedavi başlayıp iyileştirmek, yaşam kalitelerini artırmak ve üretkenliklerini sağlamak,
4. Aktif TB hastalığı ya da geç etkilerinden dolayı hastanın ölümünü önlemek,
5. Tüberkülozdan koruyucu uygulamalara (koruyucu ilaç tedavisi, BCG aşısı, TB bulaşmasının önlenmesi) herkesin erişimini sağlamak,
6. İlaç direncinin gelişimini önlemek, ilaca dirençli olguları erken tanı ve etkili tedavi ile iyileştirmek ve dirençli basil bulaşmasını önlemek.

Ülkemizde, TB kontrolünde DSÖ'nün benimsediği "End TB Stratejisi" (Ek 1) esas alınarak, her bireyin ya da hastanın en iyi korunma önlemlerinden, tanı ve tedaviden yararlanmasını sağlamak amaçlanmaktadır.

Bu amaçlara ulaşmak için yapılması gereken ana faaliyetler:

1. TB hastalarına erken tanı koymak. Erken tanı için; TB semptomları ile başvuranlarda *pasif yolla*, yüksek hastalık riski taşıyan gruplarda ise *aktif yolla* vaka bulmak. Aktif yolla vaka bulmada TB tanısı konulan hastaların temaslılarını taramak.
2. TB hastalarına tanıyı bakteriyolojik olarak koymak. Yayma mikroskopisi yapılan her materyali katı ve sıvı besi yerine ekmek. Her hastada yapılabiliyorsa bir kez moleküler hızlı tanı ve RİF direnci testi yapmak (Bu test, TB basili olduğunu da doğrular.). Kültürde üreyen ilk materyalde ilaç duyarlılık testini yapmak. Kültür pozitif her örnekte tür (TB ile TDM) ayrımı yapmak.
3. Tanı konulan her TB hastasının bildirimini yapmak ve bildirim kaydını tutmak. Yapılan bildirimleri sonuçlandırmak.

4. TB hastasına ve yakınlarına, bulaşma, hastalık, tedavi, ilaçlar ve yan etkiler açısından eğitim vermek.
5. Standart rejimle, yeterli süre ve düzenli tedavi yapmak. Standart dışı tedavi uygulama zorunda kalınca kür sağlayıcı ve nüksü önleyici bir rejim ve tedavi süresi belirlemek. Doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ya da video gözetimli tedavi (VGT)'yi standart olarak uygulamak. Saptanan her bir TB hastasının kür ya da tedavi başarısı sağlanana kadar tedavisini izlemek.
6. TB hastasının tedaviye uyumunu sağlamada gerekli uygulamaları yapmak. Uyumsuz hastalarla ilgili her tür tedbiri almak.
7. Bulaştırıcı TB hastalarının ülkemize girişlerinin önlenmesi için ilgili birimlerle iş birliği yapmak.
8. TB ilaçlarının kesintisiz ikmalini yapmak, depolamak ve ücretsiz vermek.
9. Temaslılara, yeni enfekte olanlara ve TB hastalığı gelişme riski yüksek olan diğer topluluk ve kişilere koruyucu ilaç tedavisi vermek; bu tedaviyi tamamlamalarını sağlamak. TB enfeksiyon riski yüksek gruplara yönelik tarama yapmak.
10. TB hasta bilgilerinin ve tedavi sonuçlarının standart kayıt ve raporlama sistemini sürdürmek. Hasta bilgilerinin elektronik sistemle gerçek zamanlı kaydını yapmak. Düzenli aralıklarla bu bilgileri analiz edip sonuçlarını çalışmaların geliştirilmesinde kullanmak ve kamuoyu ile paylaşmak.
11. Çocukluk çağında BCG aşısı yapmayı sürdürmek.
12. Kurumlarda TB bulaşmasını önleyici önlemleri almak ve geliştirmek.
13. TB kontrolünde her düzeyde denetim çalışmalarını programlı ve düzenli yürütmek.
14. TB kontrolünde her düzeyde çalışan bütün personelin düzenli eğitimini yapmak.
15. Hekim ve diğer sağlık personelinin mezuniyet öncesi eğitim programlarında tüberkülozu ve TB kontrolünü yeterli düzeyde ele almak. Mezuniyet sonrası TB konusunda hizmet içi eğitimleri periyodik olarak vererek bilgileri güncellemek, farkındalığı arttırmak.

16. Topluma yönelik TB eğitimi ve farkındalık çalışmaları yapmak.
17. Medya ve sosyal medyada TB konusunda yanıltıcı, toplum sağlığını tehdit eden yanlış ya da yanıltıcı bilgilendirme ile mücadele etmek.
18. TB hastalarına ve ailelerine yönelik sosyal yardım ve ekonomik destek sağlamak. TB hastası ve ailesinin TB nedeniyle ekonomik olarak yıkıcı maliyet yaşamamasını sağlamak. (Yıkıcı maliyet, TB hastasının, bu hastalık nedeniyle aile gelirlerinin %20 kayba uğramasıdır).
19. T.C. vatandaşı olmayan TB hastalarına yardım için sivil toplum kuruluşlarının destek sağlaması.
20. Burada belirtilen bütün faaliyetler için gerektiğinde kamu ile sivil toplum kuruluşlarının iş birliği yapmalarını sağlamak.
21. TB kontrolüne destek olacak araştırmaları yapmak, araştırmacıları desteklemek.

TB KONTROLÜNDE TB İL KOORDİNATÖRLERİNİN YERİ

TB il koordinatörü, TB kontrol programının yürütülmesinde, il düzeyinde koordinatör bir rol üstlenir. TB kontrolünde, ildeki tüm paydaşlar arası iletişimi ve koordinasyonu sağlar. Hizmetlerin yürütülmesi ve koordinasyonunda İl Sağlık Müdürlüğü ve TBDB'ye karşı sorumludur.

TB KONTROLÜNDE VSD'LERİN YERİ

Hızlı tanı ve etkili tedavinin halk sağlığına yaptığı etkiler nedeniyle ülkemizde verem savaşı dispanserleri bir kamu sağlık kurumu olarak çalışmaktadır.

VSD, yukarıda belirtilen ana faaliyetleri, kendisi ya da diğer kurumların da katılımı ile yapar.

VSD sayısı, her ilde en az bir tane olmak üzere belirlenir. İldeki ya da VSD bölgesindeki olgu hızına göre yaklaşık her 500.000 nüfusa bir adet olacak şekilde VSD sayısı azaltılabilir ya da artırılabilir.

VSD'lerde hizmetlerin etkili bir şekilde sunulması için sertifikalı eğitim almış en az 1 hekim ve en az 2 hemşire (ebe veya sağlık memuru) görevlendirilir. VSD'lerde sertifikalı eğitim almış, deneyimli personelin yeri değiştirilmez.



2.

**TÜBERKÜLOZ
BULAŞMASI,
ENFEKSİYONU VE
HASTALIĞI**

2. TB BULAŞMASI, ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI

2

TB BULAŞMASI

TB hastalığı, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks üyesi basiller tarafından oluşturulur. Bu grup içinde insan TB basilleri (*M. tuberculosis* ve *M. africanum*) ve hayvan TB basilleri (*M. bovis*, *M. caprae*, *M. orygis*, *Dassie basili*, *M. mungi*, *M. suricattae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*) yer alır.

Basil, TB hastasından esas olarak hava yolu ile sağlam kişiye bulaşır (11). Bunun dışında diğer bulaşmalar daha azdır. En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan (dirençli) basil (ARB) ya da tanıda moleküler test pozitif, kaviteli akciğer ve larinks tüberkülozu olan hastalardır. Yayma negatif akciğer TB hastalarının bulaştırıcılığı daha azdır (12). Akciğer ve larinks dışı diğer organ tüberkülozları bulaştırıcı değildir. Hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Bunlar; aile bireyleri, aynı evi paylaştığı arkadaşları, işyeri (sınıf, yatakhane, ofis, vd.) arkadaşları olabilir. Etkili tedavi ile günler içinde basil sayısı (13) ve öksürük sıklığı hızla azalmaktadır (14). Hastaların bulaştırıcılığı, etkili tedavi ile 2-3 haftada pratik olarak sona erer. TB basiline bulaşmasını etkileyen faktörler Tablo 1’de yer almaktadır.

Tablo 1. TB Basiline Bulaşmasını Etkileyen Faktörler

Kaynak hasta

- Akciğer, bronş ya da larinks tüberkülozu bulaştırıcıdır.
- Yayma pozitif hastaların bulaştırıcılığı en yüksektir.
- Kaynak olgunun öksürüğünün miktarı ve şiddeti artınca bulaşma artar.
- Aerosol oluşturan tıbbi işlemler (balgam çıkarma, balgam indüksiyonu, bronkoskopi, entübasyon, laringoskopi gibi) bulaşmayı artırır.
- Erken tanı ve tedavi bulaşmayı azaltır. Anti-TB ilaç kullanımı ile bulaşma azalır; ilaç direnci nedeniyle tedavi etkisiz ise bulaşma sürer.
- Basilin virülansı bulaşmayı etkiler.

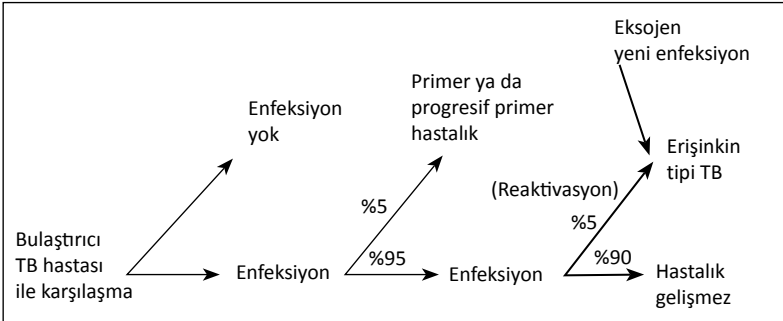
- Hastanın cerrahi maske takması bulaşmayı önler. TB hastasının valfli maske takması sakıncalıdır.

Ortam

- Ortamın havalandırılması basili seyreltir.
- Havalandırma sisteminin aynı havayı HEPA filtreden geçirmeden ya da UV ışın uygulamadan tekrar ortama geri vermesi bulaşmayı artırır.
- UV ve güneş ışığı canlı basil sayısını azaltır.
- Kaynağa yakın olma karşılaşılan basili artırır (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık, uzak temaslılara göre daha fazladır).

Hedef kişi

- TB hastalığı gelişimini artıran durumlar ve hastalıklar bulaşmayı artırabilir.
- Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre artınca bulaşma artar.
- Basil bulunan ortamda sağlam kişinin solunum maskesi (FFP2, FFP3, N95) kullanması bulaşmayı önler; cerrahi/ tıbbi maske kullanması bulaşmayı önlemez.



Şekil 3. TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi

TB ENFEKSİYONU

TB enfeksiyonu (TBE), TB hastalığına ait hiçbir kanıt olmaksızın *M. tuberculosis* antijenlerine karşı oluşan kalıcı immün yanıt olarak tanımlanır. TBE, TB hastalığının semptomları, klinik, laboratuvar ya da radyolojik bulguları olmayan yani aktif hastalık olmayan bir durumdur. TB enfeksiyonu (TBE), daha önce latent TB enfeksiyonu (LTBE) olarak adlandırılıyordu. TBE tanısı, tüberkülin deri testi (TDT), tüberküloz deri testi (TBDT) ya da interferon gama salınım testi (İGST) pozitifliği ile konulur. Türkiye’de nüfusun yaklaşık %10’unda TBE olduğu düşünülmektedir. TBE, bulaştırıcı değildir. Bu kişilerin %5’i TBE aldıktan sonraki ilk yıllarda, %5’i de yaşamlarının sonraki dönemlerinde TB hastalığına yakalanırlar (Şekil 3).

TB HASTALIĞI

TB hastalığı en çok akciğerleri tutmakla birlikte tüm organ ve sistemleri tutabilen bir klinik durumdur. TBH’yi düşündüren semptomlar, fizik muayene, radyoloji ve mikrobiyoloji bulguları olabilir. Son yıllarda çok sayıda ülkede yapılan prevalans taramalarında bakteriyolojik tanı konulmuş TB hastalarının yaklaşık yarısında semptom görülmemiştir (15).



3.

**TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONU (TBE)
TANISI**

3. TB ENFEKSİYONU (TBE) TANISI

Tüberküloz Enfeksiyonu, TB hastalığına ait hiçbir kanıt olmaksızın *M. tuberculosis* antijenlerine karşı kalıcı immün yanıt ile karakterize durumdur. TB enfeksiyonu (TBE), daha önce latent TB enfeksiyonu olarak adlandırılıyordu. TBE'ye tüberkülin deri testi (TDT), tüberküloz deri testi (TBDT) ve interferon gama salınım testi (İGST) pozitifliği ile tanı konular (16, 17).

Tüberküloz Enfeksiyonunu araştırmanın amacı, aktif TB gelişme riski taşıyanları ve TBE tedavisinden yarar görecekt olanları saptamaktır. Bu nedenle sadece bu tedaviden yarar görecektler test edilmelidir (koruyucu ilaç tedavisi endikasyonları, bk. s. 32). Ayrıca TBE tanı testleri çocukluk dönemi TB'si ve AD TB tanısında diğer tanısal testlerle birlikte gerektiğinde yardımcı bir test olarak kullanılabilir.

Tüberküloz Enfeksiyonu tanısı *M. tuberculosis* antijenlerine karşı hücrel immünitenin ölçülmesi ile yapılmaktadır. TBE tanısında altın standart bir test olmamakla birlikte, üç grup test kullanılmaktadır. Bunlar tüberkülin deri testi (TDT), tüberküloz deri testi (TBDT) ve interferon gama salınım testidir (İGST). Bu testler TB basiline karşı gelişmiş hücrel bağışıklık yanıtını ölçer. İleride gelişecek TB hastalığını öngörmekdeki performansı açısından İGST'ler, TBDT ile TDT arasında belirgin bir fark yoktur (17). Her üç test de ileride gelişecek TB hastalığını öngörmez.

Bu testler aktif TB ve TB'de pozitifdir; bu nedenle aktif TB hastalığı ile TBE ayrımı yapamazlar. Bir hastada TDT, İGST ve risk faktörleri kullanılarak hastalık gelişme riski, "tstin3d.com" ve "periskope.org/TB/" web sitelerinde tahmini olarak hesaplanabilmektedir.

İnsan İmmün yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi hücrel bağışıklığın baskılanması durumlarında hem TDT hem de İSS'nin duyarlılığı düşmektedir.

Tüberkülin Deri Testi uygulama ve okumada uzmanlığa ihtiyaç vardır. BCG aşısı yapılmışlarda özgüllüğü düşüktür. İGST için taze kan gerekmektedir, daha pahalıdır ve laboratuvar gerektirir. İGST'ler BCG aşılmasından etkilenmez. TBDT'leri İGST ile benzer antijenleri kullandığı için BCG aşılmasından etkilenmez.

Hangi testin bir kurumda ya da bir ülkenin TB kontrol programında kullanılacağına karar vermek için testin düzenli yapılmasının mümkün olup olmadığı, maliyeti, katkısı dikkate alınmalıdır. Bu testin yapılacağı grupların belirlenmesi de önemlidir. Tablo 2’de ülkemizde TBE için test seçimi önerisi vardır.

Tablo 2. Ülkemizde Tüberküloz Enfeksiyonu (TBE) İçin Test Seçimi Önerisi

Ülkemizde TBE tanısında TDT, TBDT ya da İGST kullanılabilir. TDT, TBDT ya da İGST’nin öncelikle seçilmesi gereken durumlar şunlardır:

Çocuklarda TB hastalığı tanısında algoritmanın bir parçası olarak

- TDT, TBDT, İGST

Periyodik tarama yapılacak sağlık çalışanları ve diğer grupların takibinde

- TDT, TBDT

TB hastası temaslarında.

- TDT, TBDT

TDT iki basamaklı test ile negatifse ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülüyorsa

- TBDT, İGST

Bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde, TBE tanısı için.

- HIV ile yaşayanlar
- Anti TNF kullanmadan önce
- Organ ya da hematolojik doku transplantasyonundan önce
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar
- Yüksek doz kortikosteroid (prednizolon, 15 mg/kg, 1 ay ve üzeri süre) kullanımı öncesi
- Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi başlanacaklar
- Diğer bağışıklığı baskılanmışlar
- TBDT, İGST (bu testlerin temin edilemediği durumlarda TDT)

Psöriyaziste ve TDT, TBDT yapılamayan her durumda

- İGST

3.1. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT)

TDT, TBE'yi gösteren bir testtir. TDT, kişinin TB basili ile enfekte olup olmadığını gösterir. Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olur (18).

TDT, geçmişte TDT'de bülü reaksiyonu olan kişilerde, aşırı yanıkları ya da egzaması olanlarda yapılmamalıdır. TDT, TBE veya hastalığı geçiren kişilerde tedavi sonrası negatifleşmez ve tedavi başarısını değerlendirmekte kullanılmaz. Tüberkülin pozitifliği varsa, ömür boyu devam eder. Son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs enfeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olanlarda, bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda, bağışıklığı baskılayan ilaç kullananlarda ve Biontech® aşısı olanlarda TDT yanlış negatif olarak bulunabilir. Atipik mikobakteriler ile duyarlanma ve BCG aşısı TDT'nin pozitif olmasına neden olabilir. Aralıklarla TBE takibi gerekenlerde TDT kullanılır. Aralıklı takip öncesi ilk TDT negatif ise, booster test bir-dört hafta sonra yapılır ve başlangıç değeri olarak kaydedilir. Gebelerde güvenle kullanılabilir.

TÜBERKÜLİN ANTİJENİ:

TDT'nin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, TB basili ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlık reaksiyonu yapmasıdır. PPD (saflaştırılmış protein türevi = "purified protein derivative"), TB basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir. Kültür filtresinde bulunan ve "tüberkülinler" denilen antijenik öğeleri içerir. İçeriğinin çoğunluğu yaklaşık 10.000 Dalton molekül ağırlığı olan küçük proteinlerden oluşur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir.

Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri bir parti (batch) PPD (lot 49608), PPD-S olarak adlandırılır ve bu uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. Üretilen bütün PPD'ler, PPD-S ile eşit güçte olduklarını göstermek için biyolojik olarak test edilmelidirler (19).

PPD-S'in standart 5-tüberkülin ünitesi (TÜ) dozunun tanımı şöyledir: 0,1 mg/0,1ml dozdaki bir PPD-S'in gecikmiş deri testi aktivitesi olarak tanımlanır. Ticari PPD solüsyonlarındaki standart test dozu, PPD-S'teki 5-TÜ'dekine biyolojik olarak eşdeğerde doz olarak tanımlanır. Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenerek, PPD'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır (20). Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir

kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Enjektöre çekilerek başka kuruma yolları kullanılmamalıdır. TDT, hasta hastanede yatıyorsa bulunduğu sağlık kurumunda uygulanır ya da hasta, test için dispensere gönderilir.

Işık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ila +8 °C'de saklanır, dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır. Açılan PPD solüsyonu 3 ayrı gün kullanılabilir. Kalan solüsyon tıbbi atığa atılır. Açılmış solüsyon en fazla 1 ay buzdolabında bekletilebilir, sonrasında atılır.

TÜBERKÜLİN REAKSİYONU:

Bu reaksiyon geç tip bir aşırı duyarlılık yanıtıdır. Hücresel bir yanıtır. Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin deri testi yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır.

UYGULAMA TEKNİĞİ:

Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç (volar) yüzüne, deri içine yapılır. Kullanılacak alanda deri lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PPD'nin 5 TÛ'den 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır (Şekil 4).

Tüberkülin deri testi 1 ml'lik diziyem taksimatlı, bir kullanımlık 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile uygulanır. Deri yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı ya da aşağı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6-10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalı ve işlem sırasında kanama olmamalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. Şişe ya da ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğutulmuş aşı nakil kabına konulur. Masa üzerinde bekletilmez.

Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez. Hastanın enjeksiyon yerinin bakımı konusunda eğitimi önerilir. Yıkarken sertçe ovalamamak ya da kaşımamak gerekir.

TESTİN OKUNMASI:

Test uygulanan kişi daha önce TB basili ile karşılaşmışsa (basil ile doğal karşılaşma veya BCG aşısı ile), 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endurasyon (kabartı) oluşur. Hipereminin çapı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endurasyonun) çapı önemlidir. Endurasyon (sertlik) varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endurasyonun başladığı noktalar daha hassas olarak saptanabilir. Test yapıldıktan 48-72 saat sonra (2-3 gün) endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür (Şekil 5). Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Özel durumlarda ölçüm 96 saate kadar yapılabilir, fakat en yüksek çapa ulaşma süresi 72 saattir. 48 ve 96 saatte, 72 saatten daha düşük bir ölçüm yapılabilir. Endurasyon yokluğunu not ederken “negatif” değil “0 mm” olarak yazmak doğrudur. Okunan sonucun gerçek değerini milimetre cinsinden yazmak gerekir; 5, 10, 15 mm gibi değerlere yaklaşıp yuvarlamamak gerekir. Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir. Bu bulgu kayıt edilmelidir. Ek tedavi gerektirmez. Ağrı kesiciler alınabilir. Birkaç haftada kendiliğinden geçer.



Şekil 4. Tüberkülin Deri Testi Uygulaması



Şekil 5. Tüberkülin Deri Testi Okunuşu

REAKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ:

TDT reaksiyonunun değerlendirilmesinde ülkemizde kullanılan kriterler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri

BCG'lilerde	
0-14 mm*	Negatif kabul edilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
BCG'sizlerde	
0-9 mm*	Negatif kabul edilir.
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	

- * **İkili TDT uygulaması:** Erişkinlerde bağışıklık yanıtının azalması söz konusu olabileceğinden negatif bulunan TDT durumunda 1-4 hafta içinde ikinci TDT yapılır. Azalmış olan bağışıklık yanıtının tekrar hatırlanması nedeniyle bu ikinci test, güçlendirici (booster) etki yapar. İkinci test sonucu esas alınır ve kaydedilir. Bu uygulama daha çok periyodik tarama yapılacak kişilerin başlangıç testinde yapılır. İkili TDT uygulaması temaslı muayenesinde kullanılmaz, çünkü zaten eski ve sönmüş yanıt değil yeni enfeksiyon araştırılmaktadır. Ancak, temaslarda negatif çıktığında 2 ay sonra ikinci test gerekir.
- ** **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, diyalizde kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid kullanımı (4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozu kullanmış olmak) (21), organ ya da hematolojik transplantasyon ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlardır. Bağışıklığı baskılanmışlarda TDT'nin 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilmesi, çok yüksek oranda koruyucu tedavi endikasyonuna yol açmaktadır. Bu nedenle **bu grup hastada TBE tanısı için TBDT ya da İGST kullanılması önerilir.**

Aktif TB hastalarında tüberkülin deri testi %25'e varan oranlarda yalancı negatif olabilir (22). Özellikle miliyer, menenjit, yaygın TB gibi TB'nin ağır formlarında hastalığın kendisi genel durum bozukluğu yaparak negatif sonuçlara neden olur ve hastalık tedavi edildiğinde TDT pozitif hale gelir.

BCG sonrası PPD yanıtı ve aşının koruyuculuğu arasında ilişki yoktur. PPD'nin negatif olması, aşının korumadığını göstermez. Aşı her zaman skar bırakmaz. Aşı skarı veya BCG olduğuna dair bilgi (örneğin aşı kartı, aşı kaydı) varsa yeniden aşı yapılmaz.

Yalancı negatiflik, beslenmenin ve genel sağlık durumunun kötü olmasına, yaygın akut hastalığa ya da bağışıklığın baskılanmasına bağlı bulunmuştur. Yalancı negatiflik yapan nedenler Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Tüberküline Yanıtı Azaltan Faktörler (Kaynak 21'den uyarlanmıştır)

Test edilen kişiye ait faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> • Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV) • Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) • Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşıları (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği) • Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) • Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) • Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidozis) • İlaçlar (kortikosteroidler ve bağışıklığı baskılayıcı diğer birçok ilaç) • Yaş (yenidoğanlar, "azalmış" duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet) • Uygunsuz sulandırmalar • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Çok az antijen enjekte etmek • Deri altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer deri testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

***M. tuberculosis*'e spesifik antijenlerin kullanıldığı diğer TB deri testleri (TBDT)**

Cy-Tb, Diaskintest, C-TST testleri vardır. Bu testler rekombinant ESAT-6 ve CFP-10 proteini içerir. Bu nedenle BCG'den etkilenmezler.

Bu testler de Mantoux (intradermal) yöntemi ile uygulanır ve 48-72 saat sonra endurasyonun çapı ölçülür. Endurasyon 5 mm ve üzeri ise pozitif kabul edilir. Bugüne kadar, üreticiler tarafından pozitif deri testi kriterleri görece az sayıda hastanın klinik verilerine dayanarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü bu testleri önermektedir (17).

3.2. İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ (İGST)

İnterferon gama (IFN- γ), *M. tuberculosis* enfeksiyonuna hücre sel immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu bilgi, TDT'ye alternatif olarak İGST'nin geliştirilmesine yol açmıştır. İGST, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) antijenlerine karşı hücre sel immün yanıtı ölçenin vitro testlerdir. Bu testlerde, daha önceden duyarlı hale gelmiş bellek T hücreleri bu antijenlerle tekrar uyarıldığında, antijeni anımsayan hücrelerden salınan IFN- γ yanıtı ölçülür (16, 23, 24).

Testte, *M. tuberculosis*'e özgül farklılık bölgesi ("region of difference" – RD1) genleri tarafından kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target 6) ve CFP10 (culture filtrate protein 10) antijenleri kullanılır. Bu antijenler, *M. bovis* BCG'de bulunmadığı için özgüllükleri TDT'den yüksektir. Bu antijenler, TDM türlerinden dördünde de bulunur (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* ve *M. flavescens*).

Günümüzde üç ticari İGST bulunmaktadır;

- i. ELISA temelli test; MTBK'ya özgü ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T-hücrelerden salınan IFN- γ düzeyini ölçen bir testtir. Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-GP) (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) kullanımdadır. QFT-GP testinde kontrol materyalleri ve antijenler dört özel tüpte hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır.
- ii. ELISPOT temelli test; periferik mononükle hücreler *in vitro* koşullarda MTBK'ye özgü ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında IFN- γ üreten T-hücrelerinin sayısını ölçen bir testtir. T-SPOT (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, UK) adı ile piyasada olan bu testte heparinli tüpe

alınan kan santrifüjlenerek elde edilen pellet ile çalışılır. Test sonunda plak tabanında noktacıklar şeklinde (spot) bağlanma alanları gözlenir. Bu noktacıkların her biri özgül antijen ile uyarılmış bir T hücresini gösterir. Bu noktacıklar gözle veya optik okuyucu ile sayılır, kontroller ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

iii. Beijing Wantai'nin TB-IGST.

Amerikan FDA tarafından QFT-GIT ve T-Spot testleri onaylanmıştır.

DSÖ tarafından onaylanmış İGST testleri. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (Cellestis/Qiagen) ve T-SPOT.TB (Oxford Immunotec), Beijing Wantai'nin TB-IGST'dir.

YÖNTEM

Burada anlatılan yöntemler, FDA tarafından kabul edilen ticari yöntemlerdir. Yayınlanmış bazı araştırmalarda pozitif kontrolün kullanılmadığı görülmektedir. QFT-G testinde hastadan alınan birer mililitre kan örneği, negatif kontrol (sadece serum fizyolojik içerir, "N" tüpü olarak adlandırılır), pozitif kontrol (immün sistemi intakt olan herkesin reaksiyon vermesi beklenen nonspesifik bir mitojen içerir, "M" tüpü olarak adlandırılır) ve TB Ag (TB özgül ESAT6 ve CFP10 antijenleri içerir) tüplerine konarak inkübe edilir. Testin değerlendirmesine M ve N tüpleri farkı $\geq 0,5$ IU/ml çıkarsa başlanır, $0,5$ IU/ml'den küçük çıkarsa, hastanın immün yanıtının yetersiz olduğu kabul edilir ve sonuç "belirsiz" olarak bildirilir. M ve N tüpleri farkı $\geq 0,5$ IU/ml bulunduktan sonra, TB Ag ile N tüpü farkı hesaplanır; fark $\geq 0,35$ IU/ml ise test pozitif, $< 0,35$ IU/ml ise negatif olarak sonuçlanmış olur. QFT-GPlus testinin önceki version olan QFT-G'den tek farkı ESAT6 ve CFP10 içeren bir yerine iki adet antijen tüpü içermesidir (TB1 ve TB2), böylelikle kan toplam 4 ayrı tüpe alınır. TB1 tüpü içindeki ESAT6 ve CFP10 peptidlerine ilaveten, TB2 tüpü içinde CD8+ hücre uyarısı da yapabilecek daha kısa peptidler vardır. Değerlendirme de aynıdır, testi pozitif olarak değerlendirebilmek için TB1 ve TB2 tüplerinden sadece birisinin N tüpünden farkının $0,35$ IU/ml ve üstünde çıkması yeterlidir.

T-Spot için periferik kan mononükleer hücreleri, kontrol materyali ile ve ESAT-6, CFP-10 amino asit sekanslarının tümünü yansıtan peptitlerle

inkübe edilir. Antijen ile uyarı sonrası IFN- γ salgılayan hücre sayısındaki artış, kontrol materyali ile karşılaştırılır. IFN- γ salgılayan hücre sayısı, her bir test kuyucuğundaki noktalar (spots) ile kendini gösterir. Sonuçlar, pozitif, negatif, belirsiz ya da geçersiz şeklinde yorumlanır. TB enfeksiyonu için, TB antijen kuyucuklarındaki nokta sayılarının kontrol kuyucuklarından en az 8 kat fazla olması pozitif, 4 ve altında olması negatif olarak kabul edilir. T-Spot TB için üretici tarafından 5-7 nokta olması belirsizlik olarak tanımlanmıştır.

TDT ve İGST’de, tekrarlanabilirlik ve varyasyon sorunları yaşanabilir. Bu sorunların olası nedenleri Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. TDT ve İGST’de Tekrarlanabilirlik ve Varyasyonun Nedenleri (24)

Genel varyasyon nedenleri:

Preanalitik hatalar. TDT için, PPD solüsyonu ve uygulaması (örn. enjekte edilen hacim) ile ilgili olası sorunlar, İGST için örnek alımı sonrasında tüpün uygunsuz şekilde çalkalanması, örneklerin taşınmasında ve/veya inkübasyonunda gecikmeler veya örneğin inkübe edildiği süredeki hatalar.

Zaman içinde kişisel farklılıklar. TDT yanıtları, testler arasında reaksiyon boyutunda 5 mm’ye kadar farklılık gösterebilir. İki QFT testi arasında ardışık iki örnekte 0,2 IU/mL’lik ortalama fark olduğu bildirilmiştir. T-SPOT.TB için benzer veriler bildirilmemiştir.

Analitik hatalar. TDT için, TDT ölçümlerinin yanlış kaydedilmesi yanlış sonuca varılmasına yol açabilir. İGST için otomatik olarak kaydedilmediği takdirde niceliksel değerlerde ve yorumlamada veri girişi hataları meydana gelebilir.

İGST varyasyonunun nedenleri:

Test-tekrar test varyasyonu ve laboratuvarlar arası varyasyon. Aynı örnek aynı laboratuvarda iki kez test edildiğinde veya aynı örnek farklı laboratuvarlarda test edildiğinde uyum genellikle oldukça iyi olmakla birlikte, aynı örnekten sayılan noktalarda veya ölçülen IU/ml’de farklılıklar olabilir.

TDT’nin neden olduğu varyasyon. Seyrek olmakla birlikte önceki bir TDT, sonraki bir İGST (T-SPOT.TB ve QFT) sonucunu “artrabilir”. Artmış yanıt veren kişilerde hastalık riskinin, artmış yanıt olmayan kişilerdeki riskten farklı olup olmadığı belirsizdir.

TDT varyasyonunun nedenleri:

Okuyucuyla ilişkili değişkenlik. İki farklı okuyucu aynı endurasyonu farklı ölçebilir.

DEĞERLENDİRME

TDT ve TBDT 2-3 günde sonuç vermektedir, uygulama ve okumada uzmanlığa ihtiyaç vardır. İGST'ler bir günde sonuç verebilmektedir; test için taze kan gerekmektedir, daha pahalı ve laboratuvar gerektiren testlerdir.

Test sonuçlarının raporlanmasında hem yorum hem de sonuç değerlerinin birlikte verilmesi gereklidir.

Seri ölçümlerde İGST sonuçları farklı çıkabilmektedir; ayrıca konversiyon, reversiyon değerlendirmesi için eşik değerler belli değildir. Bu nedenle henüz enfekte olmamış ve yeni enfeksiyon takibi amacıyla tekrarlayan testlerin yapılması gereken kişilerde (sağlık çalışanları, mahkumlar, hapisane personeli gibi) TDT tercih edilmelidir.



4.

**TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONU (TBE)
TEDAVİSİ**

4. TB ENFEKSİYONU (TBE) TEDAVİSİ

4.1. TANIM VE ENDİKASYONLAR

Tüberküloz Enfeksiyonu tedavisi, koruyucu ilaç tedavisi, kemoprofilaksi aynı anlamda kullanılır. Koruyucu tedavi, hem TB hastası ile teması olanlara hem de TB hastalığı gelişme riski taşıyan TB enfeksiyonu olan kişilere verilebilir (25, 26).

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastalığı gelişme riski yüksek kişilerde bunu önlemektir. Basille karşılaşan kişilerde enfeksiyon gelişimi oranı farklı çalışmalarda değişik bulunmuştur. TBE gelişimini önlemede koruyucu tedavinin etkisi bilinmemektedir.

Tüberküloz Enfeksiyonu olan kişilerde koruyucu tedavinin TBH gelişimini önlediği bilinmektedir. Bu konuda çok sayıda büyük çaplı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar yapılmıştır (27). TBE'den TBH gelişimini önlemede koruyucu tedavi %60-%90 etkili bulunmuştur.

Tüberküloz kontrolünde özellikle DSÖ'nün TB salgını bitirme hedeflerine ulaşmış, eliminasyon aşamasına gelmiş yerlerde koruyucu tedavi, programın önemli bir unsurudur.

Ülkemizde yapılan koruyucu tedavi uygulamalarında tedaviyi tamamlama oranı yüksektir. Ülke genelinde 2016 yılında VSD'lerde koruma tedavisi başlanan kişilerde bu oran %60 bulunmuştur (28). Koruyucu tedavinin 0-14, 15-34 ve 35 yaş üstü temaslı gruplar yanında bağışıklığı baskılanmış hastalarda da etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (29, 30). TBE tedavi endikasyonları Tablo 6'da listelenmiştir.

Tablo 6. TB Enfeksiyonu (TBE) Tedavi Endikasyonları

1. Bulaşıcı TB hasta temaslarından
 - a. TB'li anneden doğan bebeklere
 - b. 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara
 - c. 35 yaş ve üstü grupta, TBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksisite riski* ile tedaviden elde edilecek yarar karşılaştırılarak koruyucu tedavi kararı verilir.
 - d. 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile TBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.
 - e. İşe girişte sağlık personeline TBE saptanırsa ve önceki TBE testi yoksa.
2. TB hastası temaslı değilken, TBE saptanan 0-18 yaş çocuklara koruyucu tedavi verilir**.
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: ya (i) TDT negatif iken pozitifleşmesi ve en az 6 mm artış göstermesi ya da (ii) 10 mm artış olmasıdır.)
4. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan TBE saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da İGST pozitifliği olanlara).
 - a. HIV pozitif kişiler
 - b. TB'ye yatkınlık yapan biyolojik ajanla tedavi başlanacaklar
 - c. Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmakta olan ya da kullanacak olan hastalar
 - d. Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
 - e. Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
 - f. Silikozis tanılı hastalar

* Hepatotoksisite riskini artıran durumlar için bk. s. 90.

** TBE saptanan çocuklar: TDT pozitif olanlar, 2-18 yaş arası İGST pozitif olanlar ve 2 yaş altında İGST'lerin "belirsiz" sonuç verme olasılığı yüksekse de pozitif sonuç anlamlıdır.

4.2. TBE TEDAVİ REJİMLERİ:

TBE Tedavi Rejimleri:

- i. İNH 6 ay
- ii. İNH 9 ay
- iii. RİF 4 ay
- iv. İNH ve RİF 3 ay
- v. İNH ve RPT 3 ay, 12 doz, haftada bir
- vi. İNH ve RPT 1 ay, günlük
- vii. Levofloksasin, 6 ay (RD/ÇİD-TB teması için)

Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavi Dozları ve Süreleri:

İNH koruyucu tedavi dozu ve süresi;

- Erişkinlerde 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg);
- Çocuklarda 10 mg/kg/gün hesabıyla 300 mg'ı geçmeyecek şekilde 6 ay süreyle verilir.
- HIV pozitiflere, silikozis olanlara, TNF-alfa blokörü ya da diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlara 9 aylık tedavi önerilmektedir (31).

RİF koruyucu tedavi dozu ve süresi;

- Erişkinlerde 10 mg/kg/gün,
- Çocuklarda 15 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır.
- Koruyucu tedavide RİF 4 ay verilir (26, 32).

İNH + RİF birlikte verilirse; dozları üstteki gibidir. Süre 3 aydır.

İNH + RPT. Haftada 1 kez, 12 dozluk, 3 aylık koruyucu tedavi dozu ve süresi;

- İzoniyazid dozu 15 mg/kg ve maksimum doz 900 mg'dır.
- Rifapentin dozu, 10-14,0 kg için 300 mg, 14,1-25,0 kg için 450 mg, 25,1-32,0 kg için 600 mg, 32,1-50 kg için 750 mg ve >50 kg için 900 mg'dır.
- Haftada bir doz verilir. Toplam 12 hafta, 12 doz gözetimli olarak uygulanır (26, 33)

İNH + RPT 30 dozluk, 1 aylık koruyucu tedavide;

- 25 kg ve üzeri kişilerde günlük İNH 300, RPT 600 mg verilir (26, 34).

Levofloksasin;

- RD ve ÇİD TB temasısına verilir.
- 6 ay süreyle, günlük verilir.
- Dozu: günlük olarak, <30 kg çocuklarda 15-20 mg/kg; ≥30 kg çocuklarda ve erişkinlerde 750-1.000 mg'dır. Günlük maksimum doz 1.500 mg'dır (26, 35, 36).

TBE Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar:

- İlk tercih 6 ay İNH'dir.
- İNH, bağıışıklığı baskılanmışlarda 9 ay önerilir.
- İzoniyazid direnci varlığında ya da İNH kullanılmadığında RİF 4 ay kullanılır.
- Aktif TB ekarte edilmiş (göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiş), hepatotoksisite riski yüksek olan ve ilaç etkileşimi bulunmayan kişilerde de RİF kullanılabilir.
- Rifapentin ülkemizde temin edilirse İNH ve rifapentin tedavi rejimleri seçenek olarak kullanılabilir.
- RİF kullanmak gereken hastalarda, ilaç etkileşimi önem taşıyorsa RİF yerine RBT 4 ay günlük tedavi tercih edilebilir.
- TBE tedavisinde ilaçların toplam kullanılan dozları önemlidir.
- TBE tedavisi başlamadan önce yazılı bilgilendirme ve rıza alınması önerilir.

Koruyucu Tedavi Rejimleri, Özellikleri, Yan Etkileri (37):

- İNH 6 ya da 9 ay tedavi, daha uzun sürelidir. Periferik nöropati ve hepatotoksisite yapabilir.
- RİF 4 aylık tedavi, 9 ay İNH ile karşılaştırıldığında benzer etki göstermiştir. RİF ile hepatotoksisite yapma oranı daha düşüktür ve tedaviyi tamamlama oranı daha yüksektir. İlaç etkileşimleri fazladır. Deri döküntüsü yapabilir.
- İNH + RİF 3 ay tedavi ile ilaç yan etkisi, hepatotoksisite, ilacı bırakma oranları 6-9 ay İNH ile benzerdir. Bu rejimin etkinliği,

güvenliği ve tedaviyi tamamlama açısından İNH rejimleriyle farkı yoktur. İlaç etkileşimleri 4 ay RİF ile benzerdir. Periferik nöropati yapabilir.

- İNH + RPT 3 ay 12 dozluk tedaviyi tamamlama oranları İNH rejimine göre daha yüksektir. Etkisi fazladır. Hepatotoksisite daha azdır. İnfluenza benzeri sendroma yol açar. Çoğunlukla hafiftir, kısa sürelidir, genellikle tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Senkop ve hipotansiyon gibi ciddi etkilerle hasta yatışı %0,01 raporlanmıştır. Nöropati riskini azaltmak için her doz ile birlikte 50 mg piridoksin (vitamin B6) verilmesi önerilir. Bu rejimin dezavantajları, fazla sayıda hap, ilaç etkileşimleri ve influenza benzeri sendromdur. İlaç maliyeti yüksek olabilir. Periferik nöropati yapabilir.
- İNH + RPT 1 aylık kullanımı, HIV negatif toplumda çalışılmamıştır. Fakat DSÖ önermektedir (26). Periferik nöropati yapabilir.
- Koruyucu ilaç tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır.

Koruyucu İlaç Tedavisine Başlamadan:

TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. Bunun için hasta, tıbbi öyküsü, fizik muayene bulguları, akciğer filmi ile değerlendirilmelidir. Akciğer filminin son 1 ayda çekilmesi uygundur. TB hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa, bakteriyolojik inceleme yapılır. Tanı konulmamış TB hastalığı varlığında koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir. Sıfır-on dört yaştaki TBE saptanması nedeniyle koruyucu tedaviye başlamadan önce, o kişinin ev içi temaslarının TB açısından taranması gerekir; öyküsünde ev dışında kuşkuyla kişiler varsa onların da taranması uygundur.

Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin deri testinin değişime uğraması beklenmez.

Daha önce TB hastalığı tedavisini ya da herhangi bir nedenle koruyucu tedaviyi tamamlamış kişilerde, bulaştırıcı bir hastayla yakın temas öyküsü varsa yeniden koruyucu tedavi önerilir.

Bağışıklık baskılanması endikasyonu ile aradan belli bir süre geçti diye tekrar koruma ilacı vermeye gerek yoktur.

4.3. KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİNİN İZLENMESİ

İlaçları düzenli kullanması ve süreyi tamamlaması için hastayı eğitmek ve desteklemek gerekir. Gerekirse koruyucu tedavi doğrudan gözetimli verilir. Koruyucu tedavinin aralıksız sürdürülmesi esastır. Eğer kısa süreli aralar verilmişse, bu aralar, koruyucu tedavinin sonuna eklenir. 6 aylık İNH koruyucu tedavisinin 9 ayda, 9 aylık tedavinin de 12 ay içerisinde tamamlanması halinde bu tedavi kabul edilebilir (21). Dolayısıyla ardışık 3 ay (90 gün) ilaç içmemiş bir hastanın dosyası tedaviyi terk olarak kapatılabilir. Bu süre geçtikten sonra geldiğinde, gereklilik halinde koruma tedavisine baştan başlanır.

DM, böbrek yetmezliği, diyaliz, alkolizm, malnütrisyon, gebelik, HIV pozitifliği, ileri yaş, adölesan, kanser hastası, piridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda İNH ile birlikte piridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır; günde 10 mg verilir (38).

Kişi koruyucu ilaç tedavisini reddederse; 3., 6., 12., 18. ve 24. aylarda akciğer filmi çekilir; film ya da semptomlarında TB şüphesi doğarsa balgamı incelenir.

İNH'ye ya da RİF'ye bağlı hepatotoksisite:

Koruma tedavisine başlanırken ve takiplerde ilk 3 ayda karaciğer fonksiyon testleri rutin istenir. Hepatotoksisite riski varsa tedavi sonuna kadar aylık tetkikler devam ettirilir. İlk 3 ayda semptomsuz olarak da hepatotoksisite gelişme görülebileceği için rutin kontrol önerilir.

İNH kullanımı sırasında normalde de geçici transaminaz yükseklikleri olabilir. Aşağıdaki durumlarda İNH kesilmelidir:

- Semptom olsun veya olmasın transaminaz değerlerinin normal üst sınır değerinin 5 katını aşması veya
- Hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması veya
- Başka belirgin bir neden olmaksızın bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması durumlarında (39).

Eğer total bilirubin seviyesi koruma başlangıcında 1,5 mg/dl'den yüksek ise sebebi araştırılmalıdır. Gastroenteroloji konsültasyonu sonucu ile koruyucu tedavi sürdürülebilir.

GGT ve ALP düzeyleri de yakından takip edilmeli ve hepatotoksisite gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Tek İNH kullanılan kişide bu ilaç kesildikten sonra, eğer verilmesi gereken dozdan daha az ilaç kullanmışsa, koruyucu tedaviye R ile devam edilebilir. İNH kullanım süresi, koruyucu tedavinin yüzde ne kadarı ise, kalan yüzde oranı kadar RİF verilir.

Koruma tedavisine başlanırken ve takiplerde, hepatotoksisite riski olanlarda aylık olarak tetkik istenmesi önerilir. Tüm hastalarda transaminaz ve bilirubinler için aylık tetkik yapılmalıdır. GGT ve ALP düzeyleri de yakından takip edilmelidir. GGT ve ALP değerlerinde hızlı artış ya da yüksek değerler varsa hepatotoksisite gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır.

4.4. RD/ÇİD-TB TEMASLILARINDA KORUYUCU TEDAVİ:

RD/ÇİD-TB temaslılarında etkili bir koruyucu tedavi rejimi konusunda randomize kontrollü iki çalışmaya dayanarak DSÖ 2024 yılında 6 ay günlük levofloksasin önermiştir. Dozu; günlük olarak, <30 kg çocuklarda 15-20 mg/kg; ≥30 kg çocuklarda ve erişkinlerde 750-1.000 mg'dır. Günlük maksimum doz 1.500 mg'dır (26, 35, 36).

RD/ÇİD-TB temaslıları taranarak TB hastalığı olmadığı kesinleştirilir.

Çocuk temaslılar ile HIV pozitifler ve bağışıklığı baskılanmışlara TBE gösterilmeden de koruyucu tedavi verilir. 19 yaş ve üzeri grupta TBE saptanınca koruyucu tedavi verilebilir. Diğer kişilere TBE varlığını göstermek önerilir fakat zorunlu değildir. Levofloksasin kullanılamazsa moksifloksasin aynı dozda verilir, çünkü ÇİD TB hastalarında iki ilacın etkisi benzerdir.

Koruyucu tedavi verilmeyen temaslılar 2 yıl süreyle 3 ay aralarla periyodik olarak izlenir.



5.

**AKCİĞER
TÜBERKÜLOZU
TANISI**

5. AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI

Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir. Ülkemizde TB insidansı düşüktür. Bu nedenle TB hastalığından şüphelenmek gereklidir.

TB hastalığından şüphelenmek gereken durumlar şunlardır:

- TB semptomları olması
- TB hastalığı riskini artıran durumlar
- TB fizik bulguları olması
- TB radyolojik bulguları olması
- TB hastası ile temas olması
- TB insidansı yüksek yerden gelmiş olması
- İyileşmeyen tanı konulmamış enfeksiyonlar

TÜBERKÜLOZ SEMPTOMLARI

Akciğerle ilgili belirtiler:

- Öksürük (iki hafta ya da daha uzun süren), balgam, hemoptizi
- Göğüs, sırt, yan ağrısı: Plevra tutulumu olduğunda solunumla değişen ağrı olur.
- Nefes darlığı: Lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda görülür.
- Ses kısıklığı: Larinks tutulumunda görülür.

Genel belirtiler:

- Halsizlik,
- Çabuk yorulma,
- İştahsızlık,
- Kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama,
- Ateş, gece terlemesi.

Yukarıda sayılan bulguların biri ya da birkaçı bulunan kişilerde akciğer tüberkülozundan şüphelenmek gerekir. TB hastalarının bir kısmında semptom olmayabilir (40). Afrika ve Asya'da yapılan ülke prevalans taramalarında, bakteriyolojik tanı almış hastaların yaklaşık yarısında semptom olmaması nedeniyle, DSÖ "semptomsuz TB" adını olgu tanımlarına eklemektedir (15).

Öyküde diğer önemli noktalar:

- Önceden TB hastalığı geçirip geçirmediği öğrenilir. TB hastalığı geçirmişse:
 - o Varsa kayıtları incelenir.
 - o TB hastalığı geçirmişse, tarihi, tanının nerede konulduğu, tedaviye nerede başlandığı ve başlangıçta balgamda basil olup olmadığı sorulur.
 - o Hastalığı döneminde kullandığı ilaçlar, süresi, idameye geçiş ayı sorulur.
 - o Tedavinin düzenliliği ile ilgili bilgi alınır, DGT uygulaması sorulur ve kayıtları incelenir.
 - o Tedavinin kaçınıcı ayda sonlandırıldığı ve nerede sonlandırıldığı da öğrenilip yazılır.
- Kaynak olgu varlığı ve özellikleri (tutulan organ, önceki tedavi öyküsü, ilaç direnci, tedavisi) sorgulanır. Hastanın yakınlarında ve temaslılarında TB hastalığı olup olmadığı, hastalık varsa ayrıntıları öğrenilir.
- Son yıllarda yaşadığı yerler öğrenilir. TB insidansı yüksek ülkeden gelip gelmediği, ilaç direnci yüksek yerde (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkelerinde) bulunup bulunmadığı öğrenilir (7).
- Diğer sistemlerine ait semptomlar sorulur.
- Ek hastalıkları ve düzenli kullandığı ilaçlar öğrenilir. Sigara, alkol, madde kullanımı sorgulanıp yazılır.

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI RİSKİNİ ARTIRAN DURUMLAR

TB hastalık riskini artıran durumlar, TB'den şüphelenmede önemlidir. TB hastalığı gelişmesi riskini artıran durumlar listelenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. TB Enfeksiyonunun TB Hastalığına Dönüşme Riskini Artıran Durumlar (31, 41, 42'den uyarlanmıştır).

	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk artışı (kat)	Kaynak Numarası
TB BASİLINE MARUZ KALMAYA GÖRE		
Bulaştırıcı bir TB hastasının yakın teması	16-46	43
Yüksek insidanslı yerden yeni göçle gelmek*	15	44
Fibronodüler lezyonlar olan akciğer filmi	6-19	45-47
YÜKSEK RİSK		
HIV enfeksiyonu olan kişiler	50-110	48, 49
Yaş: 0-2 yaşındaki teması	>10	50, 51
TNF alfa inhibitörleri kullanımı	10	52, 53
Hemodiyaliz yapılan kronik böbrek yetmezliği	8	54
Organ transplantasyonu	70-300	55, 56
Kök hücre transplantasyonu	20	57
Son 2 yılda gelişen yeni TB enfeksiyonu	15	58
ORTA-DÜŞÜK DERECEDE RİSK		
Yaş: 3-5, 10-15 yaş gruplarındaki temaslılar	>3	50, 51
Silikozis	1,4-30	59-61
Sistemik kortikosteroid tedavisi (1 aydan uzun süreli günde ≥ 15 mg prednizon)	3-8	62
İdeal vücut ağırlığından %10 daha zayıf olanlar (vücut kitle indeksi olarak ≤ 20)	2-3	63
Alkol kullanım bozukluğu	3-4	64, 65
Diabetes mellitus	1,5-5	66-70
Sigara içme (günde 1 paket ve üzeri)	1,8-3,5	71-73
İnhale glukokortikoid tedavisi	2,5	74
ÇOK DÜŞÜK RİSK		
TDT pozitif, risk faktörü yok ve akciğer filmi normal	1	

* Bir ülkenin insidansını görmek için DSÖ'nün yıllık raporlarının web sayfasına bakılabilir. Ülkemiz için 100.000 nüfusta 100 ve üzeri yüksek insidans olarak kabul edilebilir.

TÜBERKÜLOZDA FİZİK MUAYENE BULGULARI

Akciğer tüberkülozunda genellikle fizik muayene bulgusu azdır ancak her hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene ihmal edilmemelidir. Çünkü fizik muayene, tanı ve ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği gibi hastanın genel durumunu değerlendirmede, TB tedavisini etkileyebilecek diğer sağlık sorunlarını saptamada da yardımcı olabilir.

TBH'de fizik muayene bulguları; seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller olabilir. Konsolidasyon varlığında bronşiyal sesler duyulabilir. Plevra sıvısı ya da plevra kalınlaşması bulguları olabilir. Hepatomegali, splenomegali, erişkin tip tüberkülozda nadirdir. Uzun sürmüş hastalıkta çomak parmak olabilir. Hastaların yarısından çoğunda subfebril ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta genel durum bozukluğu, kaşeksi ve dispne görülebilir. Akciğer dışı organ tüberkülozlarında ilgili organ tutulumuna ait bulgular saptanır.

TÜBERKÜLOZDA RADYOLOJİK BULGULAR

Tüberkülozda akciğer filmi önemlidir. Semptomların olmadığı durumda da filmde bulgu görülebilir. Radyolojik olarak TB tipik görünümler yapsa da birçok hastalığı taklit edebilir.

Akciğer grafisini değerlendirmeden önce filmin uygun teknikte çekilip çekilmediğine dikkat etmek gerekir. Filmin kalitesi, değerlendirmeye engel ise tekrar çekilmelidir. Filmin dansitesi iyi olmalı, simetrik çekilmeli, akciğerleri içermeli, hasta derin inspirasyon yapmış şekilde çekilmelidir. Filmdeki artefaktlara dikkat edilmelidir, görüntüyü engellememelidir. Filme ait teknik sorunlar yanlış okumalara neden olabilir.

Akciğerin yan filmi, mediasteni, kalp arkası ve diyafram arkası lezyonları, torakal vertebraları göstermek yanında, parankimdeki lezyonların hangi segmentleri tuttuğunu belirlemede değerlidir. Akciğerdeki lezyonların iki boyutlu görülmesine yardımcı olur.

Akciğer tüberkülozunda hemen daima radyolojik bulgu vardır. Nadiren endobronşiyal tüberkülozda ya da bağışıklığı baskılanmış (HIV pozitifliği gibi) hastalarda görülen tüberkülozda film normal olabilir.

Primer tüberkülozda radyolojik bulgular:

Basilin giriş yerinde parankimde bir lezyon ile birlikte drene eden lenf bezinde kalsifikasyon (Ranke kompleksi) görülür.

Primer progresif tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi
- Lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyon
- Atektazi (lenf bezi basısı ile ya da endobronşiyal tutulum ile)
- Konsolidasyon
- Plörezi
- Miliyer tutulum
- Nadir olarak kavite ve erişkin tip lezyonlar görülebilir.

Erişkin tip tüberkülozda radyolojik bulgular:

Üst zonlarda infiltrasyon, kavite, fibrozis ve hacim kaybı görülebilir. Üst lop apikal, posterior ve alt lop superior segment en sık tutulur.

Atipik tutulumlar olabilir: Alt lop tutulumları, plevra efüzyonu, miliyer gölgeler, kitle lezyonları, mediastende büyümüş lenf bezleri ve pnömotoraks olabilir. Atipik tutulumlar; DM, böbrek yetmezliği, HIV pozitifliği ve diğer bağışıklığın baskılandığı durumlarda, bazen de kadınlarda görülür.

Akciğer radyolojisinde, lezyonlar tüberkülozu düşündürülebilir; fakat tüberkülozda görülen lezyonlar başka birçok hastalıkta da vardır. Akciğer filmlerinin, aktif TB tanısında duyarlılığı %70-80'dir. Özgüllük (spesifisite) ise nispeten daha azdır, %60-70'tir. Akciğer filminin değerlendirilmesinde en önemli sorunlardan birisi, okuyucular arasındaki farklı değerlendirmelerdir. Kavite varlığı, lenfadenopati ve aktif hastalık olup olmadığı konularında okuyucular arasındaki uyum azdır (75).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer parankimindeki sınırlı infiltrasyonlar ve buzlu camlar, kaviteler, mediasten ve hilus yapıları, plevraya komşu yapılar, göğüs duvarı daha iyi görülebilir. Tüberkülozun aktif olup olmadığı daha yüksek bir duyarlılıkla söylenebilir; özellikle kavite, sınırları net olmayan nodüller, konsolidasyon ve tomurcuklu ağaç

görünümleri aktif hastalıkla uyumlu bulunmuştur. Akciğer TB için tanıda değerli kabul edilen tomurcuklu ağaç görünümü, bir dizi hastalıkta görülebilir: TB, TDM hastalıkları, viral ve fungal pnömoniler, kistik fibroz, romatoid artrit, Sjögren sendromu, bronşiolitler, adenokanser lepidik patern, metastazlar, primer akciğer lenfoması ve kronik lenfositik lösemi. TB semptomları olan bir hastada akciğer filmi ile üst akciğer alanlarında fibronodüler infiltrasyon varsa, kavite olmasa bile, BT istemek yerine balgam tetkikleri istemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Klinik olarak TB düşünülen, TB riski yüksek olan bir olguda akciğer filminde herhangi bir lezyon görülmezse toraks BT istenmelidir.

Tedavi takibinde radyolojik iyileşme genellikle yavaştır, aylarca sürer. Radyoloji, TB tedavisinin sonlandırılmasında bir kriter olarak kullanılmamalıdır.

Radyolojik görüntülerin karşılaştırılmasında, filmlerin dansitesinin birbirlerine yakın olması önemlidir.

Paradoks reaksiyon: İlaçlarını düzenli kullanırken ve tedavi başarılı sürerken, bazen klinik ve radyolojik kötüleşme bulguları ortaya çıkabilir; ayırıcı tanı ile diğer hastalıkların dışlandığı durum paradoks reaksiyon olarak değerlendirilir. Özellikle HIV enfeksiyonu ve TB olan hastalarda, tedavi ile bağışıklık yanıtı düzelince daha önce olmayan bazı reaksiyonlar olabilir. HIV pozitif kişilerde ortaya çıkan bu tabloya İngilizcede IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) denilir, Türkçede “bağışıklığın geri gelmesine bağlı enflamatuvar sendrom” olarak ifade edilebilir (76). Paradoks reaksiyonda, solunum semptomları (nefes darlığı, öksürük) ve sistemik semptomların (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri) kötüleşmesi ya da tekrarlaması; akciğer filminde yeni ya da artmış infiltrasyonlar; lenf bezi hızlı büyümesi ve süpürasyonu; plevra sıvısı; hidrosefali olabilir.

MİKROBİYOLOJİ

TB bir enfeksiyon hastalığıdır. **Tüberkülozun tanısı esas olarak bakteriyolojiktir.**

Akciğer, plevra, larinks ve miliyer TB kuşkulu hastalardan usulüne uygun üç balgam örneği alınır. Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam ya da açlık mide suyu üçer kez alınması önerilir. Bu yolla da örnek alınamazsa bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir.

- Gece boyunca bronşlarda biriken balgamda basil daha iyi gösterildiğinden, ideali, üç gün sabah kalkar kalkmaz çıkarılan ilk balgamın incelenmesidir.
- Bu mümkün değilse, ilk gün iki kez anlık birer saat ara ile hastanın balgamı alınır, üçüncü örnek olarak ertesi sabah ilk çıkan balgamı getirmesi istenir.
- Başka bir yöntem de ilk gün anlık, ikinci gün sabah balgamı ve yine ikinci gün sabah gelince de üçüncü balgamı anlık almaktır.
- Hasta her gün gelemiyorsa, iki sabah balgamını buzdolabında bekletip, üçüncü günkü sabah balgamı ile birlikte getirebilir.

Balgam miktarı 3-5 ml olmalıdır. Balgamlar öncelikle mikroskopi ile incelenmelidir. Teksif olanağı olan yerlerde, mikroskopik inceleme balgam teksifi ile yapılmalıdır, çünkü teksif ile tanı oranı %18 artar. **Mikroskopi sonucu, örneğin verildiği gün raporlanmalıdır.**

Kültür için besi yerine ekilecek örneklerde de teksif yapılması gereklidir. Teksif olanağı yoksa direkt mikroskopi yapılır. Materyalin kalan kısmı kültür için ilgili bir laboratuvara gönderilmelidir.

Hastaya en uygun balgamı nasıl çıkaracağı ve nasıl teslim edeceği açıkça anlatılmalıdır.

Tüberkülozun bakteriyolojik tanısında doğru sonuçlar elde etmek için laboratuvara gönderilen hasta örneklerinin doğru şekilde alınması, taşınması ve işlenmesi çok önemlidir (bk. s. 269, Ek 3: Tüberkülozun Mikrobiyolojik Tanısı).

Hasta örneklerinin hem katı hem de sıvı besi yerine ekilmesi önerilmektedir. Sıvı besiyerlerinde üreme hızı ve üreme oranı genellikle daha yüksektir.

Her hastaya tedavi başlangıcında kültür ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılması önerilir. Başlangıçta İDT yapılsın ya da yapılsın, bir hastada 3. ay ve sonrasında yeniden kültürde üreme olursa, İDT'nin tekrar yapılması önerilir.

Mikroskopik inceleme, kültür ve İDT, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen iç ve dış kalite kontrolü programında başarılı olan laboratuvarlarca yapılır. Test sonuçları, açık, net ve objektif bir şekilde; yapılan testlerin adı ve örnek tarihini, sonuç tarihini içerecek şekilde raporlanır (77).

- TB tanısı için 3 ayrı balgamın, ideal olarak sabah ilk balgamının mikroskopik incelemesi gereklidir. Yayma pozitif preparatların saklanması, tekrar mikroskopik kontrolü açısından değerlidir.
- Mikroskopi yapılan her örneğin kültürünün yapılması zorunludur. Aynı laboratuvarıda ekim yapılamıyorsa mutlaka kültüre ekim yapacak bir laboratuvara nakil edilmelidir.
- Her hastada üreyen ilk kültürde ilaç duyarlılık testi yapılır. Tedavinin üçüncü ayından sonra yeni kültür üremesi olursa, yeniden İDT yapılmalıdır.
- Moleküler olarak RİF direnci görülürse, birinci ve ikinci grup TB ilaçlarına İDT gerekir. Fenotipik olarak RİF direnci saptandığında da ikinci grup TB ilaçlarına ve pirazinamide İDT yapılır.
- Daha önce TB tedavisi almış bir hastada yeniden TB tanısı konulursa, moleküler test tanı için kullanılmaz fakat rifampisin direncini çalışmak için kullanılır.

Yayma negatif akciğer TB tanısı:

Radyolojik bulguları ile tüberkülozdan şüphelenilen hastanın üç balgam yayması da negatif ise, geniş spektrumlu (**kinolon içermeyen**) bir antibiyotik tedavisi verilir, bu tedavi ile iyileşmezse tanı için ayırıcı tanı olanakları olan en yakın bir merkeze sevk edilir ve tanı orada konulur. Kinolon kullanmış hastalarda TB tanısı gecikmektedir (78). Kinolon kullanımı kinolon direncine neden olabilir. Yayma negatif akciğer TB tedavisine başlarken en az 3 balgam örneği kültür için besi yerine ekilmiş olmalıdır. Yayma negatif iken kültür pozitif bulunan olgular da yayma negatif TB olarak tanımlanır.

MTBK ile TDM ayrımı:

Üreyen kültür örneğinin MTBK mı yoksa TDM mi olduğuna karar vermek için MPT 64 proteinini saptayan bir kart testi yapılır (79). Kart testinde bir bant görülürse, TDM iki bant görülürse MTBK olduğuna karar verilir.

Yayma pozitif örneklerde moleküler test ile TDM, MTBK ayrımı yapılmalıdır.

NÜKLEİK ASİT ÇOĞALTMA TESTLERİ

Günümüzde, moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, TB tanısında önemli bir sıçramaya yol açmıştır. Nükleik Asit Çoğaltma testleri (NAÇT), TB tanısında, mikobakterilerde tür belirlemede, ilaç direncinin saptanmasında ve TB moleküler epidemiyolojisinde kullanılmaktadır.

TB tanısında NAÇT kullanımı: TB şüphesi olan hastada kullanılır. **NAÇT ile pozitiflik saptanması, kesin TB tanısı konmasını sağlar** (23).

- Aynı örnekte yayma pozitif, NAÇT negatif bulunursa TB dışı aside dirençli etkenler düşünülür. İkinci bir örnekte bu tetkikler tekrarlanır ya da yeni bir örnekte moleküler olarak tür belirlenir.
- TB şüpheli hastada yayma negatif iken NAÇT pozitif bulunursa TB hastalığını düşündürür.
- NAÇT'nin negatif olması TB tanısını dışlamaz.
- Tedavi görmüş hastada, ölü basillerin de NAÇT pozitifliği gösterebilmesi nedeniyle, aktif hastalık anlamına gelmez. DSÖ, TB tedavisinden sonraki 5 yıl içinde moleküler testlerin tanıda kullanılmamasını önermektedir (23).
- NAÇT, TB tedavisinin takibinde bakteriyolojik tetkik olarak kullanılmaz.

DSÖ tarafından önerilen moleküler testlerin TB basili için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Çocukluk çağı TB ve akciğer dışı TB tanısında da alınan klinik örneklerde moleküler testlerin tanı değeri mikroskopiden daha yüksektir. Günümüzde bir dizi DSÖ onaylı NAÇT TB tanısında ve ilaç direnci saptanmasında kullanılmaktadır.

Mikobakteri tür belirlemede moleküler testler: *M. tuberculosis* kompleks varlığında, hangi türün hastalık yaptığını anlamak için moleküler testler kullanılır. TDM varlığında da türü belirlemek için moleküler testler kullanılır. Diğer moleküler yöntemler ile çözümsüz kalınan durumlarda sırasıyla 16S rDNA, hsp65, 16S-23S intergenik bölgenin konvansiyonel dizi analizine başvurulabilir.

İlaç direncini saptamada moleküler testler: Yayma pozitif ve ÇİD-TB şüphesi olan hastalarda moleküler (en azından) RİF direnci olup olmadığı

incelenir. RİF yanında İNH direnci de çalışılabilir. RİF direncini saptamada bazı testlerle saatler içinde sonuç alınır. Ters hibridizasyon testi (line probe testi) kullanılırsa İNH ve RİF direncini test eden ya da kinolon ve parenteral ilaç direncini test eden yöntemler vardır; bu testlerde sonuç 1-2 gün içinde alınır.

TB epidemiyolojisinde moleküler testlerin kullanımı: Merkezi bir laboratuvar da genin tipini belirlemek (basil parmak izi) ile bulaşma dinamikleri izlenebilmektedir. Bu nedenle her hastadan üreyen bir kültür örneğinde genotipleme yapılması önerilir.

SEROLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü, TB tanısında güvenilir serolojik, antikor temelli bir test olmadığını belirtmek için bir kitapçık yayımlamıştır (80).

İDRAR LAM TESTİ

Son yıllarda HIV pozitif ve CD4+ T lenfositlerin düşük olduğu grupta TB tanısı için kullanılan idrarda bir lipoarabinomannan (LAM) testi geliştirilmiştir (81). Bu test, HIV pozitif kişilerdeki akciğer tüberkülozunda balgam testine eşit sonuç vermektedir.

TDT, TBDT VE İGST:

TDT ve İGST, erişkinlerdeki aktif TB tanısında önerilmez.

Bu testler, TB enfeksiyonunda hem de TB hastalığında pozitifdir. Bu nedenle hastalık tanısındaki değeri sınırlıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastalığını dışlatmaz. Bu testler, TB basiline bağlı geç tip aşırı duyarlılık sonucu pozitif olur.

(Daha ayrıntılı bilgi için bk. s. 17, Bölüm 3: TBE Tanısı , çocukluk çağı tüberkülozu ile ilgili kullanımı konusunda bk. s. 165, Bölüm 9: Çocukluk Çağı Tüberkülozu)

HÜCRE SAYIMI, BİYOKİMYASAL TESTLER

Akciğer dışı TB tanısında, plevra, beyin omurilik, asit ve eklem sıvılarından alınan örneklerde hücre sayımları ve kimyasal testler yapılmalıdır. Bu örneklerde adozin deaminaz (ADA) ölçümünün yapılmasına da gerek vardır (82). ADA değerlerinin tanıdaki rolü, ilgili organ tüberkülozlarında anlatılmıştır.

AKCİĞER DIŞI TB OLGULARINDA BAKTERİYOLOJİ

TB'den Şüphelenilen ve biyopsi alınan hastalarda örnek hem mikrobiyolojiye hem de patolojiye gönderilir.

Akciğer dışı TB'den Şüphelenilen yerlerden alınan örneklerde ARB yayma mikroskopisi, mikobakteri katı ve sıvı kùltürü, NAÇT yapılması önerilmektedir. Örnekler, sıvı ya da iğne aspirasyonu olabileceği gibi doku da olabilir. Dokuda basil gösterilme oranı sıvılardan fazladır.

HİSTOPATOLOJİ

TB'den Şüphelenilen ve biyopsi alınan hastalarda örnek hem mikrobiyolojiye hem de patolojiye gönderilir.

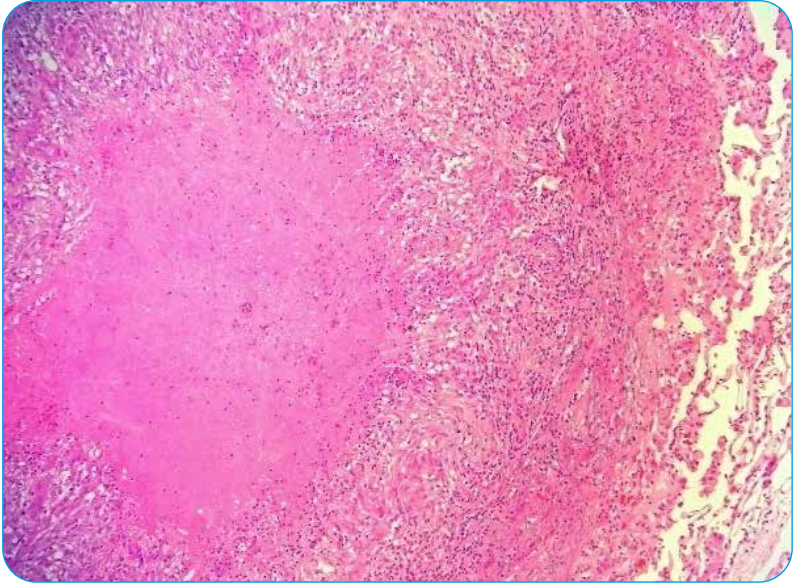
TB tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granùlomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle nekroz içermesi TB ile uyumlu histopatolojik bulgudur (Şekil 6). Granùlomatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabileği için bu bulgu saptanınca ayırıcı tanı gerekir.

TB hastalığında görùlen karakteristik morfoloji, nekrotizan granùlomatöz reaksiyondur. Bu nekroz mikroskopik incelemede küçük parçacıklara ayrılıp kırıntılanan özelliği nedeniyle kazeöz nekroz olarak adlandırılmıŐtır. Mikroskopik olarak; merkezde yer alan nekrozu çevreleyen epiteloid histiyositler ve Langhans tipi histiyositik dev hücrelerden oluşan granùlom yapılarının çevresinde lenfositik yanıt gözlenir. Ancak nekrozun varlığı Őart değildir. TB'ye yanıtta T hücrelerindeki immùn yanıtın zayıflığı nedeniyle tariflenen tipik özelliğe sahip, iyi organize olmuş granùlomları görmek bile mümkün olmayabilir.

Üstelik uzun yıllar boyunca TB'ye doku yanıtının patognomonik bulgusu olarak kabul edilen kazeifikasyon nekrozu, bir makroskopik tanımlamadır. Organ rezeksiyonları ya da lenf nodu örneklemesi gibi nekrozun makroskopik olarak değerlendirilebileceği eksizyonel biyopsilerde gözlemlenebilecek bir özelliktir. Mikroskopik incelemede spesifik bir görünümü olmayıp karŐılıđı nekrozdur. Güncel bilgiler ışığında kabul edilen, kazeifikasyon nekrozunun TB'nin patolojik tanısında patognomonik olmadığıdır.

TB varlığı açısından bir patoloji raporu incelenirken öncelikle dikkat edilmesi gereken “granülomatöz reaksiyon” varlığıdır. Mutlaka “kazeifikasyon nekrozu” olması gerektiği gibi bir düşünce, vaka atlanmasına neden olacaktır. Zira her TB enfeksiyonunda nekroz gözlenmeyebileceği gibi, bir makroskopik tanımlama olan “kazeifikasyon” terimi daha küçük biyopsilerle değerlendirdiğimiz başta akciğer ve plevra olmak üzere, TB olgularının raporunda yer almayacaktır.

Bununla beraber; granülomatöz reaksiyonun nekrotizan olması, granülom yapılarında Langhans tipinde dev hücrelerin yer alması TB’yi kuvvetle destekleyen patolojik bulgulardır.



Şekil 6. Epitelioid Histiyositler, Dev Hücreler ve Lenfositlerle Çevrili Nekroz İçeren Granülom

OLGU TANIMLARI

TB tanısı konulan hastada tedavi rejiminin belirlenmesinde ve hastaya yapılacakların planlanmasında olgu tanımları kullanılır. Bu konuda DSÖ'nün standart olgu tanımları kullanılmaktadır.

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB:

Bu tanım, yayma, kültür ya da valide edilmiş bir moleküler test ile pozitif bulunan hasta için kullanılır.

Klinik tanı alan TB:

Bakteriyolojik doğrulama kriterlerine tam olarak uymayan, ancak bir klinisyen tarafından aktif TB tanısı konulan ve TB tedavisi planlanan olgudur. Histopatolojik tanı alan hastalar da bu gruptadır.

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış ya da klinik tanı alan TB olguları aşağıdaki şekilde sınıflandırılır. Sınıflamada şu üç unsur kullanılır:

- Önceden TB tedavisi görüp görmediği,
- Hastalığın tuttuğu organ/organlar,
- Bakteriyolojik durum.

Bu bilgileri elde etmek için öykü, fizik muayene, radyoloji ve laboratuvar bulgularına ek olarak hastanın önceki tedavi kayıtlarının ve belgelerinin de incelenmesi gereklidir. Bu olgu tanımları, kayıt ve bildirim sisteminde de esas alınmaktadır (83, 84).

1. OLGU TANIMI: ÖNCEKİ TEDAVİ ÖYKÜSÜ

Yeni olgu:

Daha önce TB tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha kısa süre tedavi almış hastalardır.

Önceden tedavi görmüş olgu:

Daha önce en az bir ay tedavi görmüş TB hastasıdır. Bu tanım, nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığından gelen olguları içermektedir.

Nüks olgu:

Daha önce TB tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden TB tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir (Önceki TB tanı ve tedavi tarihinin burada bir önemi yoktur). Yaymasında ARB negatif ise ve klinik ve radyolojik bulguları ile TB düşünülüyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir üst merkeze gönderilir; burada bakteriyolojik olarak negatif olduğu halde, TB tanısı klinik ve radyolojik olarak konulabilir. Bir hastanın hastalığı, birden fazla kez nüks edebilir. Nüks hastanın tanısında 5 yıl süreyle moleküler yöntemler önerilmez (23). Tanı konulduğunda ilaç direncini saptamak için moleküler test kullanılabilir.

Takip dışı kalıp dönen olgu:

Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (takip dışı kaldıktan) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen yayma negatif olabilir fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir; yayma negatif olan hasta bir üst merkeze sevk edilir) (83).

Tedavi başarısızlığından gelen olgu:

Bir hastada tedavi rejiminin sonlandırılması ya da tümüyle yeni bir rejime ya da tedavi stratejisine kalıcı olarak geçilmesi** gerektiği için yeni tedavi başlanan hastadır.

(**Değişiklik nedenleri:

- Klinik ve/ya da bakteriyolojik yanıt olmaması
- İlaç yan etkileri
- Rejimdeki ilaçlara ek ilaç direnci saptanması.)

Nakil gelen olgu:

Başka bir dispanserde kayda alınıp tedavisi başlandıktan sonra, kayıtları ile birlikte devir alınan hastadır.

Diğer önceden tedavi görmüş olgu:

Önceden TB tedavisi kullanmış ancak bu tedavinin sonucu bilinmeyen

hastaları kapsar.

Not 1. Hastanede ya da başka yerde tedavi gören ve hastaneden gelen hastalarda da tedavi başlangıcındaki durumuna uyan buradaki olgu tanımları kullanılır; başka bir adlandırma yapılmaz.

Not 2. “Kronik olgu” tanımı kullanımdan kaldırılmıştır.

Not 3. Yeni ve nüks TB olguları insidansı oluşturmaktadır.

2. OLGU TANIMI: AKCİĞER VE AKCİĞER DIŞI TB

Akciğer TB (AC TB)

Akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan TB için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa, plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezi büyümesi ile olan TB, akciğer dışı TB kabul edilir. DSÖ 2022 Rehberine göre yaş altında mediasten ve hiler lenf nodu tüberkülozu, akciğer tüberkülozu olarak kabul edilmiştir (84).

Akciğer dışı TB (AD TB)

Akciğer parankimi ve trakea bronş ağacı dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da TB ile uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan ve tüberküloz tedavisine karar verilen hastalar bu gruba girmektedir.

AC TB ve AD TB

Akciğer TB ve AD TB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir. Bu grup hastalar DSÖ’ye akciğer TB olarak bildirilmektedir.

Bazı tanılarda olgu tanımları:

- **Miliyer TB** hem akciğer hem de AD TB olarak kabul edilir, kayıтта ayrıca “miliyer TB” olarak belirtilir.
- **Larinks TB**, akciğer tutulumu yoksa akciğer dışı TB kabul edilir.
- **Plevra TB**, AD TB olarak kaydedilir. Plevra TB olan hastada balgam yayması pozitif ise akciğer ve AD TB olarak kaydedilir, AD

TB bölümüne “plevra TB” eklenir.

- Mediastende, hilusta lenf bezi TB olması, AD TB olarak belirtilir. DSÖ 2022 Rehberinde 10 yaş altında mediasten ya da hilus lenf bezi tüberkülozu akciğer tüberkülozu kabul edilmiştir (84).

3. OLGU TANIMI: BAKTERİYOLOJİ

Yayma pozitif akciğer tüberkülozu

- En az iki balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar ya da
- Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer TB ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, TB tedavisi kararı verilen hastalar ya da
- Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, BL, BAL da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültürü de pozitif gelen hastalar.

Moleküler test pozitif akciğer tüberkülozu

- Yaymaları negatif fakat valide edilmiş moleküler test pozitif bulunan yeni olgularda tanı koydurur. Son 5 yılda tedavi görmüş olgularda moleküler test pozitifliği, ölü basillerin DNA kalıntılarına bağlı olabileceği için, kesin tanı konulmasını sağlamaz (23).

Yayma negatif akciğer tüberkülozu

- Balgam yaymaları negatif olan fakat kültürde üreme olan hastalar.
- Klinik ve radyolojik olarak TB ile uyumlu bulguları olan, üç balgam yayması negatif olan ve en az bir hafta geniş spektrumlu (kinolon içermeyen) antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede TB tedavisine karar verilen hastalar.



6.

**TÜBERKÜLOZ
HASTALIĞI
TEDAVİSİ**

6. TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TEDAVİSİ

6.1 TB TEDAVİSİNE BAŞLAMA

Sorumluluk: Tüberkülozun kontrolü, hastanın ve toplumun yararınadır; bu nedenle erken tanı, doğru ve yeterli süre tedavi yapılması, koruyucu önlemlerin uygulanması sağlık sisteminin ve sağlık çalışanlarının sorumluluğu altındadır.

TB TEDAVİSİNİN İLKELERİ:

1. Kısa süreli standart tedavi rejimleri seçilmelidir.
2. İlaçlar doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ya da video gözetimli tedavi (VGT) ile düzenli kullanılmalıdır.
3. İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır.

TB tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir (86). Tedavi başarısı (“kür” ya da “tedavi tamamlama”) sağlayacak bir ilaç kombinasyonu ile tedavi rejimi oluşturulmalıdır. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir. **Başlangıçta standart dört ilaç kullanılmalıdır.** İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ya da nüks ortaya çıkmaktadır (Herhangi bir ilaca direnç saptandığında yapılacaklar için bk. s. 141-142).

TB ilaçlarının birlikte ve yeterli süre kullanımı ile;

1. TB basilleri hızla öldürülür (erken bakterisidal aktivite), böylece hastalık şiddeti hafifletilir, ölüm önlenir ve *M. tuberculosis* bulaşması durdurulur (13);
2. Tedaviyi tamamladıktan sonra yaşamını sürdüren basillerin temizlenmesi ile kalıcı iyilik (nüksün önlenmesi) sağlanır (sterilize edici aktivite) (87);
3. Tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi önlenir (direnç gelişimini önleyici aktivite) (88, 89).

TB tedavisinin seyri ve sonucunu birçok unsur etkileyebilir:

- Hastaya ait: Yaş, ek hastalıklar, bağışıklık durumu, beslenme durumu, aşırı alkol tüketimi
- Genetik: Kişisel ilaç emilim ve metabolizması, toksisitelere yatkınlık, bağışıklık özellikleri
- Radyolojik: Hastalık yaygınlığı, kaviteğin olması ve boyutları
- Mikrobiyolojik: Başlangıç basil yükü, ikinci ya da üçüncü ayda kültür pozitifliği
- Basille ilgili: Suşların ilaçlara duyarlılığı
- Programla ilgili: Tedaviye uyum, DGT/VGT, destekler ve yardımlar, dozlar arası süre.
- Rejimle ilgili: Etkin ilaç sayısı, bakterisidal etki, sterilize edici etki, sinerji, antagonizm, tedavi süresi.
- Farmakokinetik: Emilim, metabolizma, proteine bağlanma, ilacın atılması, uygulanan ilacın miktarı.

Nüksü artıran unsurlar:

- Hastalık yaygınlığı, kavite olması,
- Tedaviye yanıtın yavaş olması (ikinci ya da üçüncü ayda kültür pozitifliğinin sürmesi),
- Yetersiz rejimle tedavi,
- Düzensiz ilaç kullanmak,
- Yetersiz süre ilaç kullanmak.

VSD'DE TB TEDAVİSİNE BAŞLARKEN YAPILACAKLAR:

- Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir.
- Hastaya dosya açılır ve bilgileri kaydedilir. Öyküsü (semptomları, temas öyküsü, ek hastalıkları, aile öyküsü), fizik bulguları (kilo, boy ve vücut kitle indeksi) kaydedilir. Vücut kitle indeksi düşükse, pridoksin (vitamin B6) ve beslenme solüsyonu verilmesi önerilir.
- Hasta bilgileri elektronik kayıt sistemine de girilir.

- Hastaneden gelmişse var olan bilgileri, mikroskopi, kültür, moleküler test, İDT sonuçları da dosyaya kaydedilir.
- TULSA sisteminden hastanın mikrobiyoloji sonuçları kontrol edilir.
- İlaç dozları kilosuna göre verilir.
- Radyolojik tetkikleri yapılır.
- Dosya açılan her hastada var olan mikrobiyolojik tetkikleri kaydedilir. Hastada 3 kez sabah mikroskopisi, katı ve sıvı kültüre ekim, ilk üreyen kültürde TB/TDM ayrımı yapılır, ilaç duyarlılık testi ve mümkünse hızlı moleküler R direnci testi önerilir. Yapılmamışsa ya da eksikse bu testler için VSD'de yeniden örnek alınır ve ilgili laboratuvara gönderilir.
- Eksik laboratuvar testleri yapılır: ALT, AST, bilirubin, ALP, GGT, açlık kan şekeri, tam kan sayımı (trombosit sayımı, hemoglobin, hematokrit), kreatinin, HIV testi, HbA1C, albümin, INR, kolesterol.
- Telefonları ve adresleri alınır. Hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini, iş telefonunu ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gerekir; mümkünse ev ziyareti ile adresini kesinleştirmek iyi olur.
- VSD'de tanı konulan hastanın bildirimini yapılır (bk. s. 203, Bölüm 12: Tüberkülozun Bildirimi).
- Hekim, hastaya bilgi/eğitim verir. Tedavi başlanan her hastaya önce TB hastalığı, hastalığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim verilmelidir; ilaçlara bundan sonra başlanır. Bu eğitim, hastayı bilgilendirmek, hastanın sorularına yanıt vermek, kaygılarını gidermek için yapılmalıdır. Dispanserin çalışma düzeni ve çalışanların hastaya sıcak yaklaşımı ile hastanın güvenini kazanmak gerekir.
- Hastanın psikolojik, sosyal ve ekonomik durumu ile ilgili ihtiyacı olan destek ve yardımlar belirlenir. (bk. s. 337, Ek 6: Tüberkülozun Sosyal Belirleyicileri ve Hastalara Sosyo-ekonomik Destek Uygulamaları).
- Dispanser hekimi tarafından hasta ile görüşülerek DGT ya da VGT planlanır. DGT/VGT uygulamasının yeri, zamanı, gözetmeni belirlenir.

- Hastaya “Tüberküloz Bilgilendirme Rehberi” verilir.
- “DGT Bilgilendirme Formu” her hasta için doldurularak İl Sağlık Müdürlüğüne resmi yolla iletilir.
- Belirlenen DGT gözetmeni ile telefonda görüşerek bilgi verilir. Dispanser hekimi, hasta ve gözetmen bir araya gelerek DGT konusunda ortak bir değerlendirme yapılır.
- Hasta doğurgan çağda bir kadın ise, tedavi süresince gebe kalmaması için eğitilir ve etkili bir yöntemle korunması sağlanır.
- Hasta ile aynı evde yaşayan kişilerin isimleri kaydedilir ve hepsine temaslı muayenesi yapılır. Ev dışı aynı mekânı paylaştığı kişilerin de temaslı muayenesi yapılır. Hastanın bakteriyolojik durumu ve ilk temaslı muayenesinde saptanan hastalık ya da enfeksiyon sıklığı dikkate alınarak temaslı muayenesi genişletilir.
- Kontrol tarihleri belirlenir.
- Yabancı ülke doğumlu hastalarda tanı ve tedavi ile ilgili işlemler aynı şekilde yürütülür ancak hastanın geçerli resmi bir kimlik belgesi yoksa önce hastane yatışı yapılır ve tedavi başlanır. İl Sağlık Müdürlüğü, tanı, tedavi ve takipleri, VSD ve hastaneler tarafından yapılan yabancı ülke doğumlu TB hastaları ile ilgili durumu İl Göç İdaresi Müdürlüğüne bildirir.

VSD'nin konsültasyon istemesi gereken hastalar hangileridir?

- Yayma negatif akciğer TB tanısında göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilir.
- Akciğer dışı TB tedavisinde ilgili dal uzmanı ile birlikte takip yapılmalıdır.
- RD/ÇİD TB ya da şüphesinde; Yetişkin TB Referans Hastanesi olarak 4 göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi ile çocuk hastalar için yetkilendirilen 7 Çocuk TB Referans Hastanesi'nden birine sevk edilir (bk. s. 137, Bölüm 8: İlaça Dirençli TB).
- Ek hastalıklarda ilgili uzmanıyla konsültasyon yapılır.

- o Antiepileptik, antikoagölan, HIV tedavisi, oral kontraseptif, oral antidiyabetikler, antifungal ve diğer ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimi olasılığı nedeniyle,
- o Kronik karaciğer hastalığı varlığında, böbrek hastalığında, diyabet varlığında,
- VSD'de çözülemeyen yan etkiye bağlı sorunlarda sorunu çözecek uzmana danışılır, gerekirse hastaneye sevk edilir.
- Standart TB tedavi süreleri uzatılmamalıdır; uzatılmış tedaviler çoğu durumda hastaya zarar vermektedir. Eğer standart tedavi süresi değişik nedenlerle uzatılmak istenirse TB Referans Hastanesinden görüş alınarak karar verilmelidir.

HASTANEDE TB TEDAVİSİNE BAŞLARKEN YAPILACAKLAR:

- Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir.
- Hastaya dosya açılır ve bilgileri kaydedilir. Öyküsü (semptomları, temas öyküsü, ek hastalıkları, aile öyküsü), fizik bulguları (kilo, boy ve vücut kitle indeksi) kaydedilir.
- Bakteriyolojik tetkikleri yapılır: 3 kez sabah mikroskopisi, katı ve sıvı kültüre ekim, ilk üreyen kültürde TB ve TDM ayrımı, ilaç duyarlılık testi ve mümkünse hızlı moleküler RİF ya da İNH ve RİF direnci testi yapılır ya da yapan bir laboratuvara örnekler gönderilir.
- Radyolojik tetkikleri yapılır.
- Laboratuvar testleri yapılır: ALT, AST, bilirubin, alkalen fosfataz, GGT, açlık kan şekeri, HbA1c, trombosit sayımı, hemoglobin, hematokrit, kreatinin, anti-HIV, Hepatit B ve C taraması, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı.
- Hekim, hastaya bilgi/eğitim verir. Tedavi başlanan her hastaya önce TB hastalığı, hastalığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim verilmelidir; ilaçlara bundan sonra başlanır. Bu eğitim, hastayı bilgilendirmek, hastanın sorularına yanıt vermek, kaygılarını gidermek için yapılmalıdır.

- Telefonları ve adresleri alınır. Hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini, iş telefonunu ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gerekir.
- Hastanın bildirim yapılr (bk. s. 203, Bölüm 12: Tüberkülozun Bildirimi).
- Hasta doğurgan çağda bir kadın ise, tedavi süresince gebe kalmaması için eğitilir ve etkili bir yöntemle korunması sağlanır.

İLAÇ DOZLARI

TB ilaçları hakkında ayrıntılı bilgi Ek 6'da yer almaktadır. Erişkin TB hastalarında birinci seçenek TB ilaçlarının dozları Tablo 8'dedir.

Tablo 8. Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları

	mg/kg	Maksimum doz, mg
H (İzoniiazid)	5 (4-6)	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	2.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	1.500
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1.000

(Erişkinler için akılda kalacak bir doz şeması: H: 5; R: 10; S: 15; E: 20 ve Z: 25 mg/kg).

TB ilaçları ancak önerilen dozlarda kullanıldığında etkindir. Hastanın kilosuna uygun dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir. Hasta kilo aldıçça yeni kilosuna uygun ilaç dozu yeniden belirlenmelidir.

TEDAVİ REJİMLERİ

Tedavi rejimleri, olgu tanımlarına göre belirlenir.

Ülkemizde her TB hastasında tedavi DGT/VGT ile yapılmalıdır. Tedavi rejimleri iki dönemlidir: Başlangıç dönemi ve idame dönemi (90, 91).

Başlangıç dönemi	Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite söz konusudur. Genellikle ilaca duyarlı olgularda 2 ay sürer. Bazı özel durumlarda süre uzatılır. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.
İdame dönemi	Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Özel durumlarda 7-10 ay olabilir. Bu dönemde tedavi terkedilirse, nüks görülebilir ve genellikle basil ilaçlara duyarlıdır.

Takip dışı kalıp dönen ve nüks olgulardaki tedavi başarısının düşük olması ve ilaç direnci oranının yüksek olması nedeniyle, bu iki grup hastanın tedaviye başlamadan hızlı moleküler RİF duyarlılığı çalışılması önerilmiştir. Tedavi öncesi, kültürde üreme ve fenotipik İDT sonucu olması da benzer şekilde kullanılır. Duyarlı bulunan hastalara HRZE ile başlayan standart tedavi verilir. Rifampisin direnci varsa, ya da hızlı moleküler ilaç duyarlılık testi yapılamazsa, hasta TB referans hastanesine sevk edilir.

Olgu tanımlarına göre erişkin TB hastalarında önerilen tedaviler Tablo 9'dadır.

Tablo 9. TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Günlük Tedavi Şeması¹

Olgu tanımı	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ	İDAME DÖNEMİ
Yeni olgu	2 ay HRZE ²	4 ay HR ³
Nüks olgu, takip dışı kalıp dönen olgu	Moleküler R direnci çalışılır ⁴ : <ul style="list-style-type: none"> R duyarlı ise, yeni olgu gibi tedavi edilir. R dirençli ise, TB Referans Hastanesi'ne gönderilir. 	
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, RD, ÇİD, YİD TB	TB Referans Hastanesi'nde tedavi edilir ⁵ (Hastanın bulgularına göre uzun ya da kısa süreli tedavi rejimleri kullanılabilir).	
RD dışında ilaç direnci saptanması	Bk. s. 137, Bölüm 8: İlaç Dirençli TB	
[İzoniyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), Streptomisin (S)]		
<p>¹ Çocukluk çağı tüberkülozu tedavisi için bk. s. 165, Bölüm 9: Çocukluk Çağı Tüberkülozu</p> <p>² Yeni olgularda başlangıç döneminin (iki ay tedavinin) sonunda balgam yaymasında ARB negatif ise ve İDT sonucu duyarlı ise idame tedaviye geçilir. İkinci ayın sonunda yayma pozitif ise başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ayın sonunda ARB negatif ise idame tedaviye geçilir, ARB pozitif ise ilaç rejimi değiştirilmeden, tedavi kesilmeden dirençli olgu tedavisi yapan hastaneye sevk edilir.</p> <p>³ AC TB ve AD TB olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. <u>Santral sinir sistemi TB 12 ay, kemik eklem TB ve silikotüberkülozda 9 ay tedavi verilir.</u> Başlangıçta kavitesi olan ve ikinci ayda kültür pozitif olgularda 9 ay tedavi önerilir. İlaçlardan biri ya da birkaçı kullanılamazsa tedavi süresi uygun şekilde uzatılır (bk. s. 120, Tablo 18) (92, 93).</p> <p>⁴ Moleküler hızlı R direnci için, yerel laboratuvar yoksa, hasta örneği bu testi yapan bir laboratuvara kargo ile gönderilir.</p> <p>⁵ Ankara Atatürk EAH, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyya Paşa, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH'leri.</p>		

Tedavi tablosu için notlar:

- **Hastalara bir günlük ilaçların tümü bir defada ve tercihen aç karına verilmelidir.** Hasta ilaçları aç karına içer; sabah kahvaltısından önce ya da sabah kahvaltısından 2 saat sonra ya da öğleyemeğinden 2 saat sonra. Yemekle alınan ilaçların emiliminde sorun olabilir. Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır hem de unutmaya önlenir. Bu şekilde kullanılmaları, antibiyotik sonrası etki nedeniyle ilaçların etkilerini artırabilir. Genellikle sabah saat 10'da verilen tedavi, hastaların koşullarına göre günün başka saatlerinde de aç karına verilebilir. Her hasta için belirlenmiş bir saatte ilaçların düzenli verilmesi önerilir. Bir günlük ilaçların bölünerek birkaç defada içilmesinden kaçınılmalıdır. İlaçlara bağlı mide yakınmaları olursa, yemekle birlikte verilebilir. İlaçları bir defada içmek gerçekten rahatsızlık veriyorsa, bu hastalara günlük dozlar ikiye ya da üçe bölünerek verilebilir. Tedavide mide yakınmaları için protein pompa inhibitörü denenebilir. İlaçlardan birine ya da birkaçına tahammülsüzlük olup olmadığı, ilaçlar tek tek denenerek belirlenebilir.
- **Aralıklı (intermitan) tedavi,** ülkemizde önerilmemektedir.
- İlaçlardan herhangi birisi ya da birkaçı kullanılamıyor ise ya da diğer özel bir durum varsa tedavi rejimi ve süresi konusunda bk. s. 111 özel durumlarda TB tedavisi.
- İlaç etkileşimleri önemli olabilir, kullanılan her ilaç için ilaç etkileşimi olup olmadığı kontrol edilmelidir (bk. s. 290, Ek 4: TB ilaçları).
- **Tedavisi başarısız olan ya da iyileşmeyen hiçbir hastaya ilaç eklemesi yapılmaz! Bu hastalar, tedavisi sürdürülürken, TB Referans Hastanesi'ne sevk edilir.**

Birinci seçenek ilaçlarla standart tedavide değişiklik yapılması gereken durumlar:

Başarılı bir tedavi sürerken tedavide değişiklik yapılması gereken durumlar görülmektedir:

- İlaç yan etkileri nedeniyle ilaç kesilmesi gerekirse

- İDT sonuçlarına göre değişiklik gerekirse
- Ek hastalıklar (Örneğin: HIV pozitiflerde ART ile RİF etkileşimi ya da organ ya da doku transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan ilaçlarla RİF etkileşimi olabilmektedir).
- Kullanılmakta olan rejimdeki ilaçlardan biri ya da birkaçı temin edilemediği durumda tedavi rejiminin yeterli olması için düzenleme yapılır.

Tedavide değişiklik gereken durumlarda nelere dikkat edilmelidir?

- İlaç değişikliği gereken durumlarda, yeni oluşturulan rejim kür sağlayıcı ve nüks gelişimini önleyici olmalıdır.
- Yeni oluşturulan rejimin süresi doğru belirlenmelidir.
- İlaç etkileşimi nedeniyle RİF kullanılmadığı durumlarda RBT kullanılabilir. RBT kullanımı için enfeksiyon hastalıkları uzmanından ilaç kullanım raporu alınmalıdır.

Tedavi değişikliği gereken durumlarda karar vermede zorluk olursa TB referans hastanesine konsültasyon yapılması önerilir.

Bunlara ek olarak:

Başarısızlığa giden bir rejime yeni ilaç eklemek yanlıştır.

Bu hastalar gecikmeden dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilmelidir.

Dirençli TB tedavisi yapan merkezde İDT tekrarı gereklidir ve kür sağlayıcı, nüksü önleyici yeni bir tedavi rejimi verilmesi gerekebilir.

İlaca duyarlı tüberkülozda 4 aylık yeni tedavi rejimi:

Rifampisin yerine rifapentin ve etambutol yerine moksifloksasin kullanarak 4 aylık yeni tedavi rejiminin (2HPMZ/2HPM), standart 6 aylık (2HRZE/4HR) rejimi ile benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur (94). Bu tedavi rejimini DSÖ ve CDC önermiştir (95, 96). 4 aylık rejimde 2 ay süreyle İNH, RPT, PZA, MOKS ve idamede 2 ay İNH, RPT, MOKS (2HPMZ/2HPM) kullanılır. Bu 4 aylık tedavi rejimi, yan etkileri ve kullanım kısıtlılıkları da dikkate alınarak TB Bilim Kurulu tarafından şu anda ülkemizde program dahilinde önerilmemektedir.

HASTANEYE YATIRILARAK TEDAVİSİ GEREKEN HASTALAR:

Bilimsel olarak, hastanede tedavi ile ayaktan tedavi arasında, hastanın bakteriyolojik, klinik, radyolojik iyileşmesi açısından olduğu gibi aile bireylerine bulaştırıcılık açısından da fark yoktur (97). Çünkü, tedaviye başlanınca bulaştırıcılık çok kısa sürede ortadan kalkar. Hastaların asıl bulaştırdıkları dönem, tedavi başlanmadan önceki dönemdir. Bulaştırıcı hastanın izolasyonu için hastaneye yatışı gerekmez.

Hastanede yatırılması önerilen hastalar, hastanede tedavisi gereken olgulardır:

- RD, ÇİD, Ön-YİD ve YİD TB hastaları,
- Genel durumu bozuk olanlar, ilerlemiş hastalığı olanlar,
- Menenjit TB olan hastalar,
- Önemli hemoptizisi olanlar,
- Diyabeti kontrol altına alınamayan olgular,
- Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar,
- İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve ilaç yan etkileri nedeniyle hastane tedavisi gereken olgular,
- Düzensiz tedavi alan ve ayakta gözetimli tedavi yapılamayan hastalar,
- Yatış gerektiren ek hastalığı olanlar,
- Tanının kesinleştirilmesi gereken şüpheli olgular,
- Evsizler, bakıma muhtaç durumda olanlar.

TB Referans Hastanelerine yatırılması özellikle önerilen hastalar şunlardır:

- RD/ÇİD/YİD-TB şüphelenilen hastalar: Bu hastalarda hızlı R direnci bakılmıyorsa sevk edilir (bk. s. 141).
- RD/ÇİD/YİD-TB saptanan hastalar.
- Diğer hastanelerde çözümlenemeyen TB tanı ve tedavisi ile ilgili sorunları olan hastalar.

TB hastasının hastaneye sevkinde dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

- Sevk edilecek hastane ile görüşülerek boş yatak ayarlanması,
- Hastanın sevk nedeninin de yer aldığı ayrıntılı epikriz ve ekleri, dispanserden sevkli ise dispanser formlarının ve İDT raporunun fotokopileri ile birlikte gönderilmesi,
- Mevcut tedavisinin sevk sırasında kesilmemesi,
- Bulaştırıcı hastaların izolasyon açısından ambulansla sevk edilmesi, sevk sırasında hastanın cerrahi maske takması (hasta valfli maske takmamalıdır),
- Acil hastaların sevk işlemlerinin stabil hale gelince yapılması,
- Sevkte görev alan personelin FFP2, FFP3 ya da N95 maske kullanması,
- Ambulansla sevk sona erince ambulans havalandırılması (dekontaminasyon ve dezenfeksiyona gerek yoktur) gereklidir.

6.2 TB TEDAVİSİNİN SÜRDÜRÜLMESİ

TB tedavisi hem hasta için hem de toplum sağlığı için yarar sağlamaktadır. Her bir TB hastasının tedavisi, bulaşı azaltacağından toplum sağlığına katkıda bulunur. Bu nedenle, TB hastasının tedavisinde hastanın uyumunu sağlamak önemlidir ve tedaviyi başarı ile tamamlamak sağlık çalışanlarının ve sağlık sisteminin görevi ve sorumluluğudur.

TEDAVİ UYUMU VE DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ (DGT)

TB hastasının tedavisini düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberkülozun kontrolünde en önemli görevlerden birisidir. Tedavi başarı oranı, DGT uygulaması ile artar; buna kolaylaştırıcılar ve hastalara yapılan destekler de eklendiğinde %90'ın üzerinde başarı görülür (98). Bu nedenle, her TB hastasında doğrudan gözetimli tedavi standart yaklaşımdır.

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT); TB hastasının tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir.

Her hastaya özel bir tedavi planlaması yapılır; hastanın yaşadığı yer, çalışma durumu, sosyal durumu ve benzeri özellikleri dikkate alınarak hasta ile birlikte ilaç içme yeri ve saati planlanır.

Hastanede DGT uygulaması zorunludur. Tedaviyi uygulayan gözetmen hastanın bütün TB ilaçlarını içmesini gözler, hasta içerken başında durarak ilaçları içtiğinden bizzat emin olur. Hasta ilacı içince, hasta ve gözetmen DGT formunu imzalar. Klinik sorumlu hekimi, DGT uygulamasının kaliteli şekilde yürütülmesini sağlar ve denetler.

VSD’de DGT uygulaması: Ayaktan tedavi sırasında DGT uygulamasında yönetici ya da koordinatör rol dispanserindir: Hasta ile birlikte gözetim planının yapılması, gözetim uygulayacak kişinin belirlenmesi, ilaç içirmenin nerede ve hangi saatte yapılacağı belirlenmesi VSD hekiminin görevidir. VSD hekimi, DGT gözetmeninin eğitimini sağlar. DGT uygulanacak hastanın ilaçlarının, DGT paketi ile gözetmene ulaştırılmasını sağlar.

Video gözetimli tedavi (VGT): Tele DGT olarak da adlandırılabilir. Hastanın ilacını içerken bir sağlık çalışanına görüntülü bağlanması veya ilaç içmesini kaydedip video yollamasıdır. Evde, işyerinde interneti olanlar ya da akıllı telefonu olanlar için kolay bir uygulamadır.

DSÖ’nün de TB tedavisinde önerdiği bu yöntemle hastalar bir sağlık kurumuna ya da personeline gitmeden evinden, işyerinden sisteme bağlanarak ilaç içerler (99). Bu yöntemle, hastanın yol, zaman ve ekonomik kayıplarının önüne geçilir.

Covid 19 salgınında bu yöntemin kullanımı artmıştır. 2017’de başlayan hastalara nakdi yardımın bir koşulu olarak VGT uygulaması yapılması da bu yöntemin kullanımını artırmıştır. Bu uygulamanın bir sistematik ile ve çevrimiçi (online) bir programla yapılması idealdir.

VGT için hastanın bağlantı yapacağı telefon veya bilgisayara, görüntülü görüşmenin yapılacağı uygulama (program) yüklenir. Program kurulumu olmadan da akıllı telefonu olan hastaya DGT gözetmeni, görüntülü arama yapan telefon uygulamaları veya doğrudan görüntülü arama ile bağlanarak VGT yapılabilir. Hasta ile gözetmeni programa bağlanıp ekran karşısında ilaç içirilir ve görüşme kayıt altına alınır.

VGT yapılırken hasta önce o günün tarihini söyleyerek videoya başlamalıdır. Hastanın ilaçlarını tek tek gözetmene göstererek içmesi ve içtikten sonra birkaç dakika kısa bir süre hastaya sorular sorarak bağlantının sürdürülmesi, hastanın ilaç içtiğinden emin olmak için gereklidir.

İl Sağlık Müdürlüğünün rolü: İl çapında DGT uygulamasının düzenli ve sürekli yürütülmesinden İl Sağlık Müdürlüğü sorumludur. DGT uygulamasında, gözetmene ilaçların teslimi için ve hastanın bulunduğu yere gidilmesi gereken durumlarda araç, VGT uygulamasında kullanılan tablet, telefon, internet, GSM hattı ve diğer desteği İl Sağlık Müdürlüğü sağlar.

DGT/VGT'nin denetimi: DGT uygulamasını İl Sağlık Müdürlüğünün görevlendirmesi ile verem savaşı dispanseri hekimleri denetler.

DGT paketi: Verem Savaşı Dispanserlerinde hastanın 1 aylık ilaçlarını içeren DGT paketi hazırlanır. Bir seferde içilecek ilaçlar (günlük alınacak ilaç) bir poşete, bu poşetler de DGT paketi içine konulur (Şekil 7). Paketin üzerine hastanın adı ve soyadı, ilaçların adları ve dozları yazılır. **Bu paket, DGT gözetmenine verilir.**



Şekil 7. Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) Paketi ve Yeni TB Olgusunun Bir Günlük İlaç Poşeti.

DGT izlem formu: Her ilaç içirmede DGT kaydına hasta ve gözetmen imzası atılır. Bu form, basit bir imza formu olmayıp hastanın tedavisinin düzenli sürdürüldüğünü gösteren en önemli belgedir. İleride tedavide çikabilecek sorunlarda önemli bir tıbbi bilgi kaynağıdır.

DGT gözetmeni: Hastanın her doz ilacını düzenli olarak içmesini gözlemleyen ve bunu kayıt altına alan kişidir. Gözetmen günlük olarak hastanın yaşadığı sorunları ve ilaç yan etkilerini de izler. DGT gözetmeni, hastanın da benimsediği bir kişi olmalıdır. İlaçlar, DGT gözetmeninde durur, hastaya verilmez. DGT gözetmeninin bir sağlık çalışanı olması için çaba gösterilir. Ülkemizde DGT gözetmeni olan kişiler (en çok tercih edilenden en az tercih edilene göre sıralanmıştır):

- VSD sağlık çalışanı,
- Aile hekimi veya Aile Sağlığı Merkezi sağlık çalışanı,
- Toplum Sağlığı Merkezi sağlık çalışanı,
- Diğer sağlık çalışanları (hastane hekim ve sağlık çalışanları, işyeri sağlık çalışanları, eczacılar, diğer sağlık çalışanları),
- Belediye sağlık işleri görevlileri,
- Evde bakım hizmetleri çalışanları,
- Tutuklu ve hükümlüler için cezaevi revir görevlileri,
- Diğer kamu çalışanları (öğretmen, imam, muhtar, diğer),
- İşyeri çalışanları,
- Aile bireyleri (aileden bir kişinin DGT uygulayıcısı olması genellikle başarısız olmaktadır, bu nedenle aileden birinin gözetimi en son tercih edilmelidir).

Sağlık çalışanı tarafından DGT uygulamasında öncelikli kabul edilmesi gereken hastalar:

- RD/ÇİD/YİD TB
- Tedaviye uyumsuzluk göstermiş hasta
- Yayma pozitifler
- Kültür konversiyonu gecikenler (başlangıç dönemi sonrasında kültürü pozitif olanlar)
- Tedavi başarısızlığı olanlar
- Nüks, takip dışı kalıp dönen hastalar
- Evsizler
- Madde bağımlılığı (bugünkü ya da geçmişteki)
- Aralıklı (böbrek yetmezliği gibi durumlarda) ilaç içirme zorunluluğu olanlar
- HIV enfeksiyonu olanlar
- Akli, duygusal ya da fiziksel engelli olanlar (demans, nörolojik hasar, tıbben kırılğan hastalar, körlük ya da ciddi görme kaybı)
- Cezaevi, ıslahevi ya da uzun dönemli bakım kurumunda yaşayanlar
- Yaşlılar (>64 yaş)
- Göçmen, mülteci, sığınmacı vb. kişiler

Hastanın Uyumunu Artırmada Eğitim, Kolaylıklar, Destekler ve Ödüller

Hastaların uyumunu sağlamada hastanın tıbbi ve sosyo-ekonomik durumuna, yaşam koşullarına, ihtiyaçlarına, kültürüne uygun ve onun tarafından onaylanan bir DGT planlaması esastır.

DGT'nin tüm hastalarda uygulanması esastır. Gerekirse DGT için görevlendirme, işe alma yapılabilir.

Hastanın uyumu için, hasta eğitimi ve danışmanlık, ev ve saha ziyareti, uzmanlar ve tıbbi kurumlarla iş birliği ve ortak çalışma, hastaya hatırlatıcılar, kolaylaştırıcılar ve destekler önemlidir.

Hasta eğitimi: Hastaya ve ailesine verilen eğitim, hastanın tedaviye uyumunu artırır. Hastalığın sonuçları, tedavi edilmediğinde ortaya çıkabilecek sorunlar, tedavinin etkinliği, ilaçlara bağlı yan etkiler, DGT'nin önemi konularında bilgi verilmelidir.

Hastayla iletişim: Uyumu artırmada verem savaşı dispanseri çalışanlarının hastaya yaklaşımı ve hastayla kurdukları iletişimin kalitesi önemlidir. Hasta ve yakınları ile sağlık çalışanlarının empatik iletişim kurmaları; tüm tanı, tedavi ve takip süresince bir ekip anlayışıyla yakın iş birliği yapmaları, hastanın sorunlarını ve ihtiyaçlarını doğru algılamaları ve yardımcı olmaya çalışmaları çok önemli ve belirleyicidir.

Tedaviye uyumu artırmada kolaylıklar:

- Gözetimli tedavinin hasta için en uygun yerde verilmesi
- Uygun klinik saatler
- Hatırlatıcı sistemler ve kaçırılan randevuların takibi
- Hizmet alan kişilerin dilini konuşan klinik personel
- TB hizmetini diğer durumlara yönelik hizmetlerle entegre etmek

Tedaviye uyumu artırmada destek ve ödüller:

- Hastaların hastaneye yatış ve tetkiklerinin ücretsiz olması
- Dispanserde yapılan tetkiklerinin ve ilaçlarının ücretsiz olması
- İlaç içmeye gelmelerini sağlamak için otobüs bileti temini
- Başka şehre kontrole giden hastalar için yol parası ve harçlık
- Hastaya ve ailesine erzak yardımı, para desteği
- Yemek desteği
- Giysi desteği
- Ev bulmasına yardım ve ev kirasını ödeme
- Kitaplar
- Harçlıklar
- Tedavi bitiminde parasal ya da başka ödüllendirmeler

Verem savaşı dernekleri: Verem savaşı derneklerinin, yaptıkları tanı, tedavi, eğitim ve farkındalık hizmetlerinin yanında hastalara sosyal ve ekonomik yönden destek olması, DGT uygulamasına destek amacıyla aynı ve nakdi yardım, yol parası sağlaması tedaviye uyum için faydalı olacaktır.

Yardım sağlayan verem savaşı derneği dışı kuruluşlar: Sağlık Bakanlığı ve Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının ortak projesi ile ihtiyacı olan TB hastalarına tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra 6 ay daha maaş verilmektedir. Bu desteğin ön şartı hastanın ilaçlarını DGT ile içmesidir.

DGT'nin izlenmesi

TB hastasına kurallara uygun ve kaliteli DGT uygulanmasını sağlamak için VSD hekimi özenli ve dikkatli olmalı, gerektiğinde il yöneticilerine bilgi aktararak aksaklıkların düzeltilmesi için önerilerde bulunmalıdır.

Birinci basamakta tedavi edilen her TB hastası, ayda bir kez VSD'de kontrol edilir. Aylık kontrolü için VSD'ye gelen her hastaya DGT uygulaması ile ilgili bir sorun olup olmadığı sorulur. DGT sürdürülürken ortaya çıkan sorunlar hasta ile birlikte değerlendirilir ve çözümler bulunur. Adres değişikliği, iş değişikliği veya sosyal problemler varlığında gözetim yeri ve gözetmen değişikliğine karar verilebilir.

Dispanser hekimi/hemşiresinin, belirli aralıklarla (ideali ayda bir kez) DGT gözetmeni ile dispanserde veya gözetmenin çalışma yerinde görüşmesi önerilir; iş yüküne göre bu uygulamanın yapılması DGT başarısını artıracaktır. Bu görüşmede hastanın uyumu ve karşılaşılan güçlükler değerlendirilir. Hastanın ilaç içiminin kaydedildiği DGT formları incelenir. DGT'nin kalitesi hakkında fikir vermesi açısından imzaların günlük atılıp atılmadığı kontrol edilir. Hastanın kullanacağı ilaçlar gözetmene teslim edilir.

Bu rutin kontroller dışında, herhangi bir zamanda denetim amacıyla hasta ve gözetmen ziyaret edilebilir. Özellikle evde uygulama yapılıyor ise bu ziyaretlerde ilaç sayımı yapıp ilaç içirme çizelgesi kontrol edilebilir.

DGT gözetmeni tarafından hastanın ilaçlarının içirilemediği gün; DGT gözetmeni sorumlu VSD hekimine telefonla bilgi verir. VSD hekimi, hastaya telefonla ulaşır veya aile bireyleri ve diğer hastayı tanıyan kişilerden yardım ister. Hastaya ulaşamazsa aile sağlığı merkezini arar; hastanın adresinde ziyaret edilmesini sağlar. Hastaya yine ulaşılamazsa, durum İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilir. Ertesi gün de hastaya ulaşılamazsa, İl Sağlık Müdürlüğüne temin edilen araçla olası adreslerde hasta aranır. Üçüncü gün de hastaya ulaşılamazsa, İl Sağlık Müdürlüğü gereken önlemleri alır.

Bütün çabalara karşın hastanın bulunamadığı ya da hastanın ilaçlarını içmeyi reddettiği durumlarda yapılması gerekenler konusunda hukuki mevzuata ve fiziki düzenlemelere ihtiyaç vardır. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ve Medeni Kanun'a uygun hareket edilmelidir.

Dirençli TB nedeniyle ikinci seçenek TB ilacı alan hastalara ilaç içme düzeni nedeniyle DGT'nin günde iki kez uygulanması idealdir. Bu hastalarda, ilaç yan etkilerinin fazla oluşu ve tedavinin çok daha uzun sürmesi nedeniyle takip dışı kalma oranları daha fazladır. Bu hastaların mutlaka doğrudan gözetimli tedavisi gereklidir. Hastanın tıbbi sorunları, tedaviye başlayan hastane ile birlikte çözümlenir. Dirençli TB tedavisi gören hasta, tedaviye başlayan hastanenin planına göre hastaneye kontrol için sevk edilir.

TÜBERKÜLOZDA DAMGALANMA

Tüberkülozda damgalanma ve etkileri:

Damgalanma, İngilizcede “stigma” sözcüğü ile ifade edilir: değişik nedenlerle (cinsiyet, yaş, etnik köken, hastalık gibi) insanların değersizleştirilmesi, ötekileştirilmesidir. TB, bulaştırıcı olması, hastaların toplumdan izole edilmeleri, yüzyıllarca en çok öldüren hastalık olması nedeniyle damgalanma yaratan önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde, yoksulluk, uyuşturucu kullanımı, alkolün kötü kullanımı, HIV, sigara, evsizlik, cezaevinde kalmak, mültecilik gibi unsurlarla ilişkilendirildiği için de TB damgalanmaya yol açar.

Birleşmiş Milletler üst düzey toplantısında, damgalanmanın 2050’de TB’nin eliminasyonu hedefine ulaşmada en önemli engellerden biri olduğu kabul edilmektedir (100). Toplumların damgalanmaya ve ayrımcılığa karşı mücadele etmeleri gereklidir.

- Damgalanma, TB’li kişilerde özsaygıyı zedeler.
- Damgalanmanın etkilerini hasta içselleştirir, utanç duyar, içine kapanır.
- İşini yapamamaya, ekonomik sıkıntılara yol açar.
- Psikolojik ve sosyal sorunlara yol açar.
- Tanı konulmasında gecikmeye yol açar.
- Tedaviye uyumu olumsuz etkiler.

Tüberkülozda damgalanmaya karşı neler yapılabilir?

Damgalanmaya karşı, hastanın eğitimi ve bu konuda yeterli bilgilendirilmesi hayati önemdedir. Bu eğitim, hastanın bu konuda yaşadığı ve yaşayacağı sorunlarla baş etmesini sağlar (101). Tüberkülozda damgalanmaya karşı yapılması önerilenler şunlardır:

- Tüberküloz okuryazarlığının artırılması.
- Tüberküloz hastalarının, sağlık çalışanlarının ve halkın eğitimi.
- Kitle iletişim araçları ile topluma olumlu mesajlar verilmesi.
- Hastalık ile ilgili kullanılan dil ve sözcüklere dikkat edilmeli.
- Hastanın mahremiyetine saygı duyulmalı ve hasta ile iletişimde gizliliğe dikkat edilmeli.
- Eğitilmiş ve deneyimli sağlık personelinin sürekli çalışması bu bakımdan önemlidir.
- TB hastalarına sağlanan nakdi yardımın ve verem savaşı derneklerince sağlanan diğer yardımların bu konuda katkısı vardır.
- Gerekğinde ihtiyacı olan hastalara psikolojik ve sosyal destek sağlanmalıdır.

TEDAVİDE KONTROL MUAYENELERİ

TB hastaları tedavi süresince her ay kontrol edilir. Bu kontrollerde klinik değerlendirme ve bakteriyolojik inceleme yapılır, bulgular ve sonuçlar kaydedilir (Tablo 10). Hastane kontrollerinde mutlaka yazılı not getirmesi istenir, dosyaya konulur. Eğer hastanede film, kan kontrolleri varsa, aynı kontroller dispanserde tekrarlanmaz. Hastane notları dosyaya geçirilir.

- Hastanın ilaçlarını düzenli içip içmediği öğrenilir. DGT formları kontrol edilir. Hastanın DGT gözetmeni ile ilgili görüşleri öğrenilir.
- Hastanın başlangıçtaki yakınmalarının ne kadar düzeldiği, yeni yakınmalarının olup olmadığı sorulur.
- Hastanın yeni kilosu öğrenilir, kaydedilir. İlaç dozları gerekirse hastanın yeni kilosuna göre düzenlenir.

- Görme netliği ve renkli görmede sorun olup olmadığı sorulur, kaydedilir.
- İlaç yan etkileri sorulur.
- Ek hastalıklarının durumu değerlendirilir.
- Fizik muayene bulgularında bir değişiklik olup olmadığı incelenir.
- Her kontrolde hastanın **balgam yaymasının** incelenmesi önerilir.
- Olanak varsa akciğer filmi çekilir ve değerlendirmesi hastanın dosyasına kaydedilir.
- Bütün bu değerlendirmelerin sonucu kaydedilir.

Bakteriyolojik takip: İdealde her kontrolde (her ay) tercihen **2-3 balgam** örneğinde bakteriyolojik inceleme yapılmalıdır. Peşpeşe iki kez bakteriyolojik negatiflik sağlanana kadar her ay yapılması uygundur. En az alınması gerekli balgam tetkikleri aşağıda verilmiştir. Her balgam için yayma ve kültür yapılması gereklidir. TB bakteriyolojik takibinde moleküler test kullanılmamalıdır.

Zorunlu bakteriyolojik takipte minimum yapılması gereken tetkikler:

Her seferinde 3 kez bakteriyolojik tetkik yapılmak kaydıyla;

- Tedavinin başında,
- 60 gün tedavi aldıktan sonra,
- Mikroskopi 60. günde hala pozitifse 90. günde ve
- Tedavi bitiminde.

Tablo 10. TB Tedavisinde Yapılması Gereken Değerlendirme ve Testlerin Zamanları (gri alanlar, özel durumlarda yapılması gereken testleri gösterir) (102'den uyarlanmıştır).

	Tedavisi tamamlanan aylar								
	Başlangıç	1	2	3	4	5	6	Sonraki aylar ⁶	Tedavi sonu
Balgam yayma ve kültür	X ¹	X	X ²	X ³					X
İlaç duyarlılık testi ⁴	X			X					
Kilo, boy	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tedavi uyumu ve semptom	X	X	X	X	X	X	X	X	
Görme değerlendirmesi ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	
HIV, Hepatit B ve C taraması	X								
HbA1c (diyabet taraması)	X								
ALT, AST, bilirubin, ALP, GGT, Hb, Hct, trombosit sayımı, kreatinin (biyokimya, tam kan tetkikleri)	X	X	X	X	X	X	X	X	

- ¹ Başlangıçta yayma, katı ve sıvı kültür, İDT yapılır. Bir hızlı moleküler test yapılması idealdir. İlaç direnci şüphesi varsa moleküler İDT yapılır.
- ² İkinci ay sonunda yayma pozitif ise, üçüncü ay sonunda tekrarlanır.
- ³ Üçüncü ay sonunda da yayma pozitif ise hasta, TB Referans Hastanesi'ne sevk edilir.
- ⁴ Başlangıçta HREZ için İDT yapılır, tedavinin üçüncü ayı sonunda alınan örnekte kültür pozitif ise İDT tekrarlanır.
- ⁵ E kullanan hastalarda yapılmalıdır.
- ⁶ Tedavi süresi 6 aydan uzun sürenlerde (9-12 ay).

İdame tedaviye geçiş:

İdame tedaviye geçiş kararı için gerekenler Tablo 11’de belirtilmiştir. TB Referans Hastanesi’ne hastayı göndermeye engel durum varsa hasta TB Referans Hastanesi’nden bir uzmana danışılır. İdame tedaviye geçmeden önce hastanın ilaç duyarlılık test sonuçlarının da öğrenilmesi uygun olur. İDT sonuçları çıkacaksa, beklemek doğru olur. Böylece, idame tedavide kullanılan rejimin yeterli olduğu anlaşılır.

Tablo 11. TB Tedavisinde İdame Dönemine Geçiş

YENİ OLGUDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ	
2. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir. İDT sonuçları çıkacaksa, beklemek doğru olur.
2. ay sonunda yayma (+)	Başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır.
2. ay sonunda (+) hastada 3. ayın sonunda yayma (-) ise	İdame tedavisine geçilir.
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir.

Yayma pozitifliği dışında idame tedaviye 2 ay tedavinin sonunda geçilir, eğer bu süre uzatılacaksa, TB Referans hastanesine danışılması gerekir.

Dispanserde bütün hastaların hangi gün kontrole geleceklerini takip etmeyi sağlayan bir sistem kullanılmalıdır. Bu bilgisayar temelli bir sistem olabilir ya da (bilgisayar temelli sistem yokluğunda) ayın günlerine göre Tedavi Takip Kartlarının (VSD-12) yerleştirilebileceği bir kart dolapı oluşturulur (günlük: iki sıra her biri 31 bölmeli bir dolap ya da haftalık: her ay 2 sıra her biri 5 bölmeli dolap).

Dispanser hemşiresi, kontrol tarihine 2-3 gün kala hastaya kontrole gelmesini telefonla hatırlatır; DGT gözetmenini de arar.

Bulaştırıcılığın sona ermesi:

Yayma negatifler için (i) ve (ii); yayma pozitifler için (i), (ii) ve (iii) maddelerinin birlikte gerçekleşmesi halinde bulaştırıcılığın sona erdiği kabul edilir.

- i. Etkili tedaviyi en az 3 hafta alması
- ii. Semptomlarda azalma olması
- iii. Yayma pozitifler için en az 8 saat ara ile ve en az biri sabah alınan 3 ayrı balgamın mikroskopisinin peş peşe negatif olması zorunludur. Hastanın toplu yaşam alanlarına girebilmesi için balgam veremiyorsa, başka yöntemle örnek alınması gerekir.

RD/ÇİD/YİD-TB hastalarında bulaştırıcılığın sona erdiğine, düzenli tedavi almış ve semptomlarında azalma olan hastada farklı günlerde alınmış 3 örneğin kültürünün negatif olması durumunda karar verilir.

6.3. YAN ETKİLERE YAKLAŞIM

TB tedavisinde birinci grup ilaçların yan etkileri azdır. İkinci grup ilaçlarla daha fazla ve çeşitli yan etkiler görülebilir. Tedavi rejiminde birden çok ilaç olduğu için yan etkiyi hangi ilacın yaptığını anlamak bazen güç olabilir. Yine de her bir yan etkiyi en çok hangi ilaçların yaptığını bilmek önemlidir.

Tedavi başlangıcında hastalara, kullandıkları ilaçlar, bu ilaçlarla ortaya çıkabilecek **yan etkiler anlatılmalıdır**. Hastalar, hekim tarafından en az ayda bir görülmeli ve semptomları konusunda özel olarak görüşülmeli, yan etkiler açısından öyküleri alınmalı ve fizik muayeneleri yapılmalıdır; gerekiyorsa sorunu ile ilgili laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. DGT/VGT uygulanan hastalarda günlük ilaç içirme sırasında yakınma ve yan etki olup olmadığı sorulmalıdır. Ayrıca herhangi bir yan etki ya da beklenmeyen bir olumsuzluk ile karşılaştığında **hastanın hemen ulaşabileceği bir telefon numarası** verilmelidir.

En sık görülenler, bulantı kusma şeklinde gastrointestinal ve deride görülen yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatit görülmüştür. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında görülmektedir (103-105).

Minör Yan Etkiler: İlaç kesmeyi gerektirmeyen yan etkilerdir. Bu yan etkiler önemlidir, çünkü hastanın tedaviyi kesmesine neden olabilir.

Majör Yan Etkiler: İlaç kesmeyi gerektiren ciddi yan etkilerdir. Organ fonksiyon bozukluğu ya da yaşama yönelik tehdit oluşturanlardır. Hastane yatışı gerekebilir.

DERİ REAKSİYONLARI:

TB tedavisi sırasında ilaç yan etkileri dışında deri reaksiyonları olabilir. Bu nedenle öncelikle dermatoloji konsültasyonu önerilir.

- TB tedavisi sırasında ilaç yan etkileri dışında alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Hem majör hem de minör tüberküloz ilaçları alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Tedavide birden fazla ilaç aynı anda kullanıldığı için ilaç reaksiyonlarından sadece bir ilaç sorumlu olabileceği gibi aynı anda birden fazla ilaç da alerjik reaksiyonda rol alabilir.

Makulopapüler döküntü ve kaşıntı

- Tüm TB ilaçları deri reaksiyonlarına neden olabilir. Makulopapüler döküntüler ya da kaşıntı sıkır. Reaksiyonlar hafif ise, döküntü ve kaşıntılar semptomatik olarak tedavi edilir. Antihistaminikler, difenhidramin, hidrokortizon kremi, düşük doz prednizon (10-20 mg/gün) kullanılabilir. Eğer semptomatik tedavi mümkün değilse, alerji uzmanına danışılır.
- Akne benzeri lezyonlar İNH, ETO, KLF, steroidlerle olabilir.
- Döküntü ve kaşıntının potansiyel diğer sebepleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Scabies (uyuz), sinek ısırığı, herpes zoster, kontakt dermatit, fototoksitesite olabilir. Psöriyazis, pitriyazis, atopik dermatit olabilir. Hipotiroidi olabilir. Ayırıcı tanı için dermatoloji yardımcı olur.
- HIV'ye bağlı deri lezyonlarının ayırıcı tanısı özellik arz eder.
- Peteşiyal döküntü varlığında RİF'e bağlı trombositopeni olasılığı akılda tutulmalı ve trombosit sayısına bakılmalıdır (106).

Deride kızarma

- Kızarma, kaşıntı reaksiyonları deri döküntüsü olmadan yüzde ve kafada olabilir. Gözlerde sulanma, kızarma olabilir. PZA ya da RIF neden olabilir. Antihistaminikler kullanılabilir.
- İNH kullanan hastalarda tiramin içeren besinlerden (peynir, işlenmiş et, soya sosu, fermente gıdalar, bazı balık ya da soya ürünleri) sonra kızarma, kaşınma, çarpıntı, baş ağrısı 2-3 saatte gelişebilir. İNH ile bu yan etkiler ortaya çıkarsa, beslenmesine dikkat etmesi önerilebilir.

Fotosensitivite ve hiperpigmentasyon

- PZA, KLF ya da kinolon kullanan kişilerde fotosensitivite olabilir. Güneş kremi kullanma ve güneşe çıkmayı sınırlama önerilir.
- RBT ile derinin kahverengileşmesi olabilir.
- KLF ile hiperpigmentasyon sık olur. Hasta bilgilendirilmelidir. KLF kesildikten sonra aylar içinde düzelme görülür.
- Deri bulguları, ciddi reaksiyonların ilk bulguları olabilir. Bu nedenle deri reaksiyonu görülen hastalar klinik ve laboratuvar olarak yakın takip edilmelidir. **Eğer sistemik semptomlar, ateş, ürtiker, mukoz zarların tutulumu, deride kabarıklıklar, dudaklar ve gözlerde ödem, wheezing, havayolu sıkıntı olursa ilaçlar kesilir; TB uzmanı, dermatoloji uzmanı, alerji uzmanı ile konsülte edilir.**

TB İLAÇ ALLERJİLERİNE YAKLAŞIM

- Kaşıntı, eritem, ürtiker, anjioödem, hatta anafilaksiye kadar gidebilecek süreç erken tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak adlandırılır. Alerjik reaksiyonlar genellikle belirli bir duyarlanma sürecini takiben ortaya çıkar. Bu süre erken tip alerjik reaksiyonlar için 5-7 gün olabileceği gibi daha uzun ya da kısa olabilir. Bu reaksiyonlar immunoglobulin E aracılı, kompleman aracılı, mast hücre aktivasyonlarıyla veya başka mekanizmalarla ortaya çıkabilir.

- Morbiliform erupsiyonlar, Steven-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN), akut generalize eksantematöz püstülozis (AGEP), eozinofili ve sistemik semptomlarla meydana gelen ilaç reaksiyonu (DRESS) ise geç tip aşırıduyarlılık reaksiyonlarıdır. Geç reaksiyonlar için duyarlanma süreci reaksiyonlar arasında farklılık gösterir. DRESS genellikle ilaç kullanılmaya başladıktan 2-6 hafta sonra ortaya çıkar (107, 108). Periferik kan eozinofil sayısının artışı DRESS tanısında yardımcı ve ilk bulgu olabilir. SJS/TEN ve DRESS reaksiyonlarında viral reaktivasyon ya da eşlik eden viral enfeksiyonlar kolaylaştırıcı olabilir. Bu nedenle özellikle TB/HIV birlikteliğinde, kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) varsa TB tedavisinde geç tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından daha dikkatli takip gereklidir.
- Erken ya da geç tip tüm ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ilk yapılması gereken ilacın kesilmesidir. Ayrıca hastanın öyküsü detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Eşlik eden kronik ürtiker ve diğer alerjik hastalıklar sorgulanmalıdır. Anti-tüberküloz ilaçlar dışında eş zamanlı kullanılan tüm ilaçlarında gözden geçirilmesi gereklidir.
- Erken tip eritem, kaşıntı, ürtiker, anjioödem gibi reaksiyonlar antihistaminik ve gerekirse sistemik steroidle tedavi edilip semptomların en kısa sürede düzelmesi sağlanmalıdır.
- Geç tip reaksiyonlar hızla tedavi edilmelidir. Fakat bu reaksiyonların düzelmesi daha uzun zaman alabilir. Burada tedavi stratejisi gelişen reaksiyona ve ağırlığına göre farklılıklar gösterebilir.
- Gerek erken tip gerek geç tip reaksiyonlarda semptomlar düzelmeden veya düzelir düzelmez verilecek diğer antitüberküloz ilaçlar reaksiyonun tekrar alevlenmesine (flare up) yol açabilir (108). Bu nedenle tekrar tedavi başlanmadan önce semptomların düzelmesi önemlidir. Bu olgularda multidisipliner yaklaşım gereklidir.

- Antitüberküloz ilaçlarla yapılacak tanısal deri testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ile ilgili bilgiler yetersizdir. Ayrıca ağır geç tip reaksiyonlarda yama testi gibi tanısal testlerin aynı reaksiyonu tekrar hatta daha şiddetli olarak başlatma olasılığı vardır. Bu nedenle tanısal cilt testleri yapılıp yapılmayacağı, nasıl yapılacağı ve sonucun değerlendirilmesi her hasta için farklı değerlendirilebilir. İn vitro testler içinde belirlenmiş duyarlılık ve özgüllük olmadığı için ve maliyeti yüksek testler olması, her yerde yapılamaması nedeniyle klinik kullanımı çok sınırlıdır.
- Semptomlar düzeldikten sonra hastanın kullanması gereken tedavi planı tekrar oluşturulup hastaya günlük ilaç denemeleri ile tedavisi başlanır. Semptom geliştiğinde tedavi edilir. Neden olan ilaç için duyarsızlaştırma ya da alternatif ilaç uygulaması yapılabilir. Gerektiğinde alerji kliniklerinden destek alınabilir.
- Majör ilaçlar başlanır başlanmaz 1-2 gün içinde yaygın eritem, kaşıntı ve yanma ile seyreden bir reaksiyon izlenebilir. Hızlı gelişen bu reaksiyonlar pirazinamid nedenli olabilir. Bu durumda ilaç denemelerinde en son olarak pirazinamid eklenmelidir (109).

Erken tip ciddi olmayan (anafaktik olmayan) reaksiyonlar için tekrar tedavi başlanmasında kullanılabilecek kademeli doz arttırımı önerisi Tablo 12'de verilmiştir. Bu kademeli doz arttırımı yatan hastada uygulanır. Uygulama sırasında reaksiyon geliştiğinde antihistaminik ve gerekirse sistemik steroid ile tedavi edilir. Reaksiyondan sorumlu ilaç için alternatif ilaç veya desensitizasyon protokolü denenebilir.

Tablo 12. Erken Tip Ciddi Olmayan (Anafilaktik Olmayan) Reaksiyonlar İçin Tekrar Tedavi Başlanmasında Kullanılabilecek Kademeli Doz Arttırımı Önerisi

1. gün	2. gün*	3. gün**	4. gün ***	5. gün
İNH: 1. doz 75 mg 20 dk sonra 2. doz 225mg 1 saat takip Toplam 300 mg	İNH: 300 mg 1 saat sonra RİF: 1.doz 150 mg 20 dk sonra 2.doz 150 mg 20 dk sonra 3.doz 300 mg 1 saat takip Toplam 600 mg	İNH: 300 mg RİF: 600 mg 1 saat sonra EMB: 1.doz 250 mg 20 dk sonra 2.doz 500 mg 20 dk sonra 3.doz 750 mg 1 saat takip Toplam 1.500 mg	İNH: 300 mg RİF: 600 mg EMB: 1.500 mg 1 saat sonra PZA: 1.doz 250 mg 20 dk sonra 2.doz 500 mg 20 dk sonra 3.doz 500 mg 20 dk sonra 4.doz 750 mg 1 saat takip Toplam 2.000 mg	İNH: 300 mg RİF: 600 mg EMB: 1.500 mg PZA: 2.000 mg

* İNH 300 mg aldıktan 1 saat sonra RİF kademeli doz artımı ile verilir.

** İNH 300 mg+RİF 600 mg aldıktan 1 saat sonra EMB kademeli doz artımı ile verilir.

*** İNH 300 mg+RİF 600 mg+EMB 1.500 mg aldıktan 1 saat sonra PZA kademeli doz artımı ile verilir.

Erken tip ciddi reaksiyonlar için major ilaçlarla duyarsızlaştırmada kullanılabilecek uygulama şekli Ek 5'te verilmiştir (110).

- Desensitizasyon yapıldıktan sonra ilaçlar hiçbir gün ara vermeden düzenli kullanılmalıdır.
- Anafilaksi gelişmişse desensitizasyon uygulanmaz.

CİDDİ İLAÇ REAKSİYONLARI

Sistemik reaksiyonlar:

- **Anafilaksi:** TB ilaçları ile anafilaksi nadir görülür (111). İlaç aldıktan sonra dakikalar içinde solunumda sıkıntı, stridor, wheezing, boğazda tıkanma, dilde şişme, ses kabalaşması olur. Diğer bulgu ve semptomlar, ürtiker, kaşıntı, bulantı, kusma, kramplar ve diyaredir. Kaygı oluşturan semptom ve bulgular, kötüleşme ile anjiyoödem, şok ve konfüzyon oluşmasıdır. Neden olan ilaç belirlenirse tekrar verilmez, desensitizasyon da yapılmaz. Erken tip reaksiyon bulguları olan hastalar anafilaksi olasılığı nedeniyle ilaçları aldıktan sonra 20 dakika gözlem altında tutulabilir.
- **Stevens Johnson sendromu,** sistemik toksik bir tablo yapar, yüksek ateş, yaygın ürtiker, büller, müköz zarların tutulumu. Tüm deri soyulur, toksik epidermal nekroliz de gelişebilir. Ayırıcı tanıda stafilkoksik deri sendromundan ayrımı yapılmalıdır. Acil hastane yatışı, sistemik bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve destek bakımı gerekir. Dermatoloji konsültasyonu ve ayırıcı tanı sorunu varsa biyopsi yapılır. Eğer sorumlu bir ilaç belirlenirse tekrar verilmez.

Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu: (ESSBİR – DRESS):

- En sık R ya da RBT, H, E ile görülür. Nadir ve yaşamı tehdit edebilen bir durumdur. Ciddi bir deri döküntüsü, hematolojik bozukluklar (eozinofili, atipik lenfositoz), lenf bezi büyümesi, organ (KC, böbrek, AC) tutulumu ve belirgin sistemik semptomlar görülür. İlaç başladıktan 2-8 hafta sonra başlar. Önce ateş, halsizlik, lenf bezi büyümesi ve deri döküntüsü olur. Gövde, üst eksterimeler, yüz ve alt ekstremitelere sırayla deri döküntüsü yayılır. Yüzde ödem, üçte bir kişide müköz zarlar tutulur. Eritemden veziküller, püstüller, yaygın deri ödemi ve ekfoliyatif dermatit olur. Hastaların yarısında görülen lenf bezi büyümesinde benign lenfoid hiperplazi tanısı konulur. KC, böbrek, Ac tutulumları olabilir. Özellikle periferik kan eozinofil sayısındaki artış ipucu olabilir. Tedavide, ilgili ilaçlar kesilir ve tekrar verilmez. Deri lezyonları iyileşene kadar hiçbir ilaç verilmez. Tedavide steroid kullanılır.

RİF aşırı duyarlılık reaksiyonları:

- Grip benzeri sendromda ateş, titreme, baş ağrısı ve kemik ağrısı görülür. İlaçtan 1-2 saat sonra başlar ve 6-8 saatte düzelir. Birkaç ay RİF tedavisi sonrası, aralıklı (intermitan) tedavi ile olur. RPT + İNH kullanımında da bu etki görülebilir.
- RİF'e bağlı gelişen diğer reaksiyonlar şunlardır: deride vaskülit, eritrosit apilazisi, lökopeni ve agranülozitoz, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, hemolitik anemi, lupoid reaksiyonlar, akut böbrek yetmezliği. Bu aşırıduyarlılık reaksiyonlarının varlığında RİF ve RBT kesilir. Desensitizasyon yapılmaz.

GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER:

- **Bulantı, kusma** en sık görülenlerdir. **Karın ağrısı**, karında şişkinlik olabilir. İştahsızlık olabilir. PTO ile metalik tat olabilir. Bu yan etkiler kilo almayı önleyebilir. Bulantı, kusma, iştah kaybı, hepatotoksisite ile de olabilir. KC enzimleri ve total bilirubin düzeyi ölçülür. Bu yakınmalar, tümüyle ilaçlardan olabilir. Hastanın kilosu, ilacın emilimi ve metabolize edilmesi ve eş zamanlı diğer ilaçlar önemli olabilir. TB tedavisi ile hepatit ya da hepatotoksisite; safra hastalığı, gastrit; pankreatit, *Clostridium difficile* koliti, diyare olabilir. TB menenjitte bulantı ve kusma olabilir. Bulantı ve kusmaya LEV, MOKS, BDK, RİF, LNZ, PTO, PAS neden olabilir. İlaçlar tek tek denenerek semptomları yapan ilaç bulunmaya çalışılır. Belirlenen bir ilaç varsa, yerine başka ilaç konulması düşünülebilir (konsültasyon yapılabilir). İlaçları içme zamanını değiştirmek, dozları bölmek, yemek sonrası vermek, ilacı yatarken vermek gibi bazı yaklaşımlarla önlenabilir. Eğer çözüm bulunamazsa antiasitler ve antiemetiklerle ilaçların verilmesi denenebilir. Antiasitler kinolonlarla 2 saat içinde verilmemelidir. Hidrasyon, gastrit ya da reflü tedavisi, anti enflamatuvar ilaçların en aza indirilmesi düşünülebilir. Birlikte *Helicobacter pylori* enfeksiyonu varsa tedavi edilir.
- İshal, beraberinde karında şişkinlik ve kramplar olabilir: kinolonlar, LNZ, PAS neden olabilir. Yoğurt verilebilir. Loperamid

kullanılabilir. Eğer ciddi bir ishal varsa, *C. difficile* koliti, diyarenin diğer nedenleri, parazitik hastalıklar, laktoz intoleransı araştırılır. Eğer neden olan ilaç belirlenirse değiştirilmesi için konsülte edilebilir (111).

- **Hepatotoksisite:** Hastanede tedavi edilir ya da konsülte edilerek yönetilir. Şüphelenildiğinde laboratuvar sonuçları beklenirken ilaç verilmez. Karaciğere en çok toksik etki yapan ilaçlar, en çok hepatotoksisiteden başlayarak PZA, İNH ve RİF'dir. İkinci grup ilaçlardan PTO, BDK, Pa, DLM neden olabilir. Her hastada, tedaviye başlamadan ALT, AST, alkalen fosfataz, GGT, total bilirubin, kreatinin ve trombosit düzeyine bakılması önerilir. Alkol kullanımı ve safra taşları da buna yol açabilir. Karaciğer yetmezliği bulguları için albümin, INR ve kolesterol düzeylerine bakılır. Hepatotoksisite riskinin yüksek olduğu hastalarda tedavi sırasında belirli aralıklarla karaciğer enzimleri ve bilirubin takibi yapılması önerilir (102, 112).

Hepatotoksisite riskini artıran durumlar

- İleri yaş (hepatotoksisite görülme oranı, 20 yaş altında <%1 iken, 60 yaş üstünde yaklaşık %5'tir)
- Alkol bağımlılığı
- Malnütrisyon
- Hepatotoksik ilaç kullanımı
- Daha öncesinde İNH intoleransı varlığı
- Karaciğer hastalığı olması
- Gebelik, erken postpartum dönem
- Damar içi ilaç kullanımı
- İNH hızlı asetilatörler

Hepatotoksisite semptomları; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık olabilir. Transaminazlarda tedavi sırasında hafif artış, ciddi bir toksisite olmaksızın normalde de görülebilir.

Bu semptomlar ortaya çıkınca transaminazlar ve total bilirubin düzeylerine bakılır. Semptomu devam eden hastalarda enzimlerin birkaç gün sonra yükselebileceği de akılda tutulmalıdır. Tedavi aşağıdaki durumlarda kesilir:

- Semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması veya
- Hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması ya da
- Total bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması (113). (Bilirubin değerini yüksek seyreden diğer hastalık durumları ayrıca değerlendirilir).

İlaçların tamamı hemen kesilir. TB tedavisi alan bir hastada ortaya çıkan hepatotoksisite, TB ilaçlarına ya da başka bir nedene bağlı olabilir. Transaminazların çok yüksek olduğu durumlarda ayırıcı tanıda viral hepatit de düşünülmelidir.

Hepatotoksisite nedeniyle hastaların 15 günden fazla tedavisiz kalmamasına dikkat edilmelidir.

Hepatotoksik olmayan tedavi rejimi başlamak gereken durumlar:

- i. Tedavi başlangıcında KC fonksiyonları, HRZ içeren TB tedavisi başlamaya engel olacak durumdaki hastalara (hepatotoksisite nedeniyle tedavi kesilme kriterlerine sahip hasta)
- ii. TB tedavisi, hepatotoksisite nedeniyle kesilince hastanın tıbbi durumu tedavisiz beklemeye uygun değilse
- iii. TB tedavisinde hepatotoksisite gelişince ilaçlara ara verilip 15 gün beklendiği halde normale dönmezse
- iv. Hepatotoksisite nedeniyle tedaviye ara verilip ikinci kez tedavi başlanınca ikinci kez hepatotoksisite olursa

Tedavi başlangıcında hepatotoksisite varsa hepatotoksik olmayan tedavi hemen başlanır.

İlaçlar kesilince, hastanın kliniği acil tedaviyi sürdürmeyi gerektiriyorsa, hepatotoksik olmayan tedavi hemen başlanır.

Bunun dışında ilaca bağlı hepatotoksisitede ilaçlara ara verince karaciğer fonksiyonları normal değerlere düşünce aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlanır. İlaçların tümüne birden tam doz başlanır. Tümüne birden başlamak, hasta uyumu açısından önerilir. İlaçların tek tek denemesi bu klinik tabloda önerilmez.

İki hafta içinde transaminazlar ya da bilirubin düşmezse hepatotoksik olmayan bir tedavi rejimine başlanır.

Başlangıç tedavisine hepatotoksisite sonrası ikinci kez başlandığında ilaca bağlı hepatotoksisite görülen hastalarda hepatotoksik olmayan bir tedavi rejimi başlanır.

Hepatotoksik olmayan rejim: EMB, SM, LNZ, MOKS, CYC (CYC verilirse birlikte yüksek doz pridoksin vermek gerekir) ilaçlarından 4'üne birden başlanır. Yaşlı ya da parenteral tedavi verilmek istenmeyen hastalarda SM verilmez. Psikiyatrik sorunu olan hastalara CYC verilmez

- Transaminazlar ve bilirubin normale dönünce önce R eklenir.
 - o 10 gün içinde birkaç kez bakılan karaciğer fonksiyonları normal seyir gösterirse, hastanın kliniği ve özelliklerini dikkate alarak siklosterin ya da streptomisin ilaçlarından birisi tedaviden çıkarılabilir.
 - o 10 gün içinde hepatotoksisite görülürse sadece R kesilir. Önceki 4 ilaçla tedavi sürdürülür.
- İkinci olarak H eklenir. Takip aynen R eklenince yapıldığı şekilde yapılır.
- Sonuçta:
 - o H ve R ile hepatotoksisite olmazsa HRE+MOKS tedavisi sürdürülür (Süre, PZA olmadığı için 9 ay olmalıdır). İki ay R içeren rejim kullandıktan sonra idame tedaviye geçilir ve HR verilir.

- o H ile hepatotoksisite olur, R ile olmazsa; RE+MOKS + (SM veya CYC) devam edilir (Süre 12 ay). İki ay R içeren rejim kullandıktan sonra idameye geçilir ve R+MOKS verilir.
- o R ile hepatotoksisite olur, H ile olmazsa; 4 ilaçla idame sürdürülür. HE + LNZ + MOKS ile sürdürülür (Toplam tedavi süresi 18 ay olmalıdır).
- o Hem R hem de H ile hepatotoksisite olursa; LNZ + ES + MOKS + CYC ile tedavi sürdürülür (tedavi süresi, kültür negatif olduktan sonra 18 ay olmalıdır). İki aydan sonra S kesilir. 4 ilaçla idame yapılır.

HEMATOLOJİK ANORMALLİKLER

- *M. tuberculosis* kemik iliğini tutarsa hematolojik etkiler yapabilir. Gastrointestinal TB bağırsaktan kan kaybına yol açarak ya da akciğer tüberkülozunda hemoptizi anemiye neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliği, HIV, alkolizm ya da beslenme bozukluğu da anemiye yol açabilir.
- İlaç toksisitesine bağlı hematolojik anormallikler bütün kan hücre gruplarını etkileyebilir. En sık hematolojik yan etkiler LNZ, rifamisinler ve İNH ile olur.
- LNZ nedenli sitopeniler en çok anemi ve trombositopeni yapar, beyaz küre düşüşüne de neden olabilir. Genellikle 2-3 hafta tedaviden sonra başlar. Başlangıç kan değerleri düşükse ya da kronik böbrek yetmezliği varsa daha fazla görülür. İlacı kesince geri döner ve düzelleme birkaç haftada olabilir. LNZ nedenli miyelosupresyonu önleyecek bir yöntem yoktur.
- RBT, ilaç etkileşimini önlemek için RİF yerine kullanılır. HIV pozitif ve *M. avium* olan hastalarda %9,4 sitopeniye (nötropeni, lökopeni, anemi, trombositopeniye) yol açmıştır. TB hastalarında RBT ile %5,9 nötropeni gelişmiştir. RİF ile sitopeni gelişme oranı düşüktür.
- İNH, değişik sitopeniler, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, sideroblastik anemi, immün trombositopeni ve kırmızı hücre aplazisi yapabilir.

KARDİOVASKÜLER TOKSİSİTE VE YAN ETKİLER

QT uzaması:

- Elektrokardiyogramda QT ya da düzeltilmiş QT (QTc) otomatik olarak hesaplanır. Normal QTc erkeklerde <450 ms, kadınlarda <470 ms'dir; eğer >500 ms ise her iki cinsiyet için de tehlikeli kabul edilir. Bazal değere göre artış 60 msn ise yakın takip gerekir.
- QTc uzaması, aritmi riskinde artışa neden olur. Ciddi durumlarda senkop, kardiyak arrest, ani ölüm olabilir.
- BDK, KLF, DLM, MOKS, LEV, ETO, PTO neden olabilir. (MOKS, LEV'den daha büyük risk taşır). İlaç dışında elektrolit bozuklukları, hipotiroidi, düşük VKİ, kalp damar hastalığı özl. sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda görülebilir. QTc uzaması yapan diğer ilaçlar da vardır.
- BDK ile ilk haftalarda olur; yarılanma ömrü uzun olan bu ilaçta QTc normal olana kadar EKG izlemi önerilir.
- BDK ve DLM birlikte kullanıyorsa başlangıçta, 2 hafta ya da ayda bir EKG kontrolü yapılır.
- QT uzamasının yönetimi konusunda ilgili kaynaklardan yardım alınabilir (114).
 - Aritmi bulgu ve semptomları varsa, ilgili ilaç kesilir ve hastaneye yatırmak uygun olur.
 - QTc >500 ms ve semptom yoksa, ilgili ilaç kesilir, kısa yarılanma ömrü olan ilaç verilir. QTc erkeklerde 450-500 ms arası, kadınlarda 470-500 ms arası ise ilgili ilacı kesmek ve EKG izlenir. Elektrolitler kontrol edilir. Diğer unsurlar değerlendirilir.
 - QT uzatan ilaçların yarılanma ömrü: LEV 6-8 saat, MOKS 15-16 saat, DLM 38 saat, KLF 25 gün ve BDK 5,5 aydır.
 - QT uzaması kabul edilebilir sınırlara düşünce QT uzatan ilaç yeniden eklenebilir; LEV yerine MOKS seçilir. KLF kalıcı olarak sonlandırılır. BDK ya da DLM varsa rejimde tekrar başlanır ve QT uzatan diğer ilaçlar kesilir.

Aorta anevrizması ya da diseksiyonu

- Florokinolonlarla aorta anevrizması ya da diseksiyonu artışı uyarısı vardır. Özellikle risk faktörleri olanlarda gelişir. Risk faktörleri olanlarda florokinolon kullanımından kaçınmak önerilir.

KAS İSKELET SİSTEMİ YAN ETKİLERİ:

Miyalji ve artralji:

- PZA'ya bağlı eklem yakınmalarıdır. İkinci grup ilaçlardan kinolonlar, RBT, İNH, ETO ve BDK neden olabilir.
- Aminoglikozidlere bağlı elektrolit bozuklukları ya da tiroitte fonksiyon bozukluğu kas ağrısı, kramp yapabilir.
- Şişlik, eritem, ısı artışı varsa enfeksiyon ya da enflamasyon araştırılmalıdır.
- **PZA ile kanda ürik asit düzeyi yükselmesi görülebilir.** Tedaviyi kesme endikasyonu değildir. Ciddi semptomu olan hastalarda antienflamatuvar verilebilir. Asemptomatik hiperürisemide allopürinol verilmesi gerekmez. Nadiren allopürinol tedavisi gereken gut tablosu görülür. Gut varsa PZA kesilir.
- PZA, ürik asit yükselmesi ile gut atağına yol açabilir; ürik asit yükselmesi olmadan da yaygın ve rahatsızlık yaratan artrit ve artraljilere neden olabilir. Genellikle hafiftir ve kendi kendine geçer. Semptomatik tedaviye (aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvarlar) iyi yanıt verir.

Tendinit ve tendon yırtılması:

- Genellikle kinolonlara bağlı gelişir ve Aşil tendonu tutulur. Riski artıranlar, 60 yaş üstü olmak, böbrek, kalp, akciğer nakli olmak, steroid kullanmaktır. LEV, MOKS'dan daha fazla risk taşır.

Hafif tendon enflamasyonunda, nonsteroid anti enflamatuvar kullanmak, steroid kullanmaktan kaçınmak, ilgili eklemi zorlamamak ve mümkünse kinolon dozunu azaltmak önerilir. Ciddi tendon enflamasyonunda ise kinolonlar kesilir, eğer kinolon olmadan tedavi başarısı riski varsa yine de kullanımı için durum gözden geçirilip hasta ile paylaşılabilir.

NEFROLOJİK YAN ETKİLER:

Korunma ve izleme:

- Aminoglikozidler, nefrotoksisiteye neden olurlar. Bu nedenle tedavi öncesi serum kreatinin düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümü yapılır. Eğer sınır bir değerde ise 24 saatlik idrarda KrKI bakılır. Serum kreatinini tedavinin ilk haftalarında haftada bir sonra en az ayda bir bakılır.
- Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.
- İlaçlar için böbrek yetmezliği varlığında uygun doz ve verilme aralığı belirlenir. İlaç düzeyleri ölçülebiliyorsa ölçülmelidir. Aminoglikozidlerin İV uygulamasından 1, İM uygulamasından 2 saat sonra kanda 25 mcg/ml zirve doza ulaşması hedeflenir. Yeni dozdan önce taban değeri 5 mcg/ml'nin altında olmalıdır.
- 60 ve üzeri yaştaki kişilerde aminoglikozidler 10 mg/kg verilir.
- Böbrek fonksiyonunda düşüş olursa, hidrasyon yeterli olmalıdır; 1-2 hafta parenteral ilaca ara verilebilir; serum elektrolitleri kontrol edilir ve düzeltilir, diğer ilaçların (E, Z, LEV, CYC, parenteral) dozları ve kullanım aralıkları yeniden belirlenir.

Elektrolit kaybı:

- Aminoglikozidler, elektrolit bozuklukları yaratabilirler. Potasyum, magnezyum, kalsiyum tuzları atılabilir. Klor, hidrojen kayıpları asidoza neden olabilir. Bulantı, kusma, diyare de elektrolit bozukluklarına katkıda bulunabilir. Elektrolit bozuklukları kalp aritmilerine neden olabilir.
- Parenteral ilaç verilirken başlangıçta ve en az ayda bir potasyum, kalsiyum, magnezyum bakılmalıdır. Gerekğinde elektrolit yerine konulur.
- Eğer izole potasyum düzeyi düşükse, kalsiyum ve magnezyumu da kontrol edin.
- Kanda kalsiyum düşüklüğünde hipoalbüminemi neden olabilir.

- Hipomagnezemi varsa, hipokalsemi ve hipokalemiyi düzeltmek için tedavi edilmelidir.
- Ciddi elektrolit anormalliklerinde, hastane yatışı ve monitorizasyon gerekir. EKG yapılır. QT uzatan ilaçların (kinolon, KLF, BDK) verilmesi durdurulur. Aritmileri artırabilecek ilaçlar (digoksin, trisiklik antidepresanlar) kesilir.

Akut böbrek yetmezliği:

- RİF'e bağlı olabilir. Bu durumda RİF kesilir ve tekrar verilmez.

NÖROLOJİK YAN ETKİLER:

Periferik nöropati:

- TB'de periferik nöropati simetrik polinöropatidir. Çorap ve eldiven tarzı uyuşukluk, yanma hissi olur. İlk semptomları karıncalanma, yanma hissidir ve ayak parmakları ile parmak-ayak birleşme yerinde olur. İlerlediği zaman his kaybı, ayak bileği reflekslerinin kaybı, ayak parmaklarının dorsifleksiyonunda zayıflık olur. Semptomlar eller ve el parmaklarına uzanabilir. Yürürken dengesizlik olabilir. Tanı klinik olarak konulur.
- En çok **LNZ ve İNH** ile olur. ETO, CYC, kinolonlar ve nadiren EMB ile de olduğu raporlanmıştır.
- **Nöropati şu durumlarda daha fazla görülür: diyabet, alkol kullanım bozukluğu, HIV, hipotiroidi, gebelik, beslenme yetersizliği, kronik böbrek yetmezliğinde ve pridoksini diyetle yeterli almamak.** Periferik nöropatiye yol açan bu durumlarda tedaviye 10-50 mg B6 vitamini (piridoksin) eklenir. B vitamini tabletlerinde B6 dozu değişkendir: 2, 10, 250 mg olanlar vardır; bu durum dikkate alınmalıdır.
- İlaça dirençli TB tedavisinde yüksek doz İNH, ETO, CYC kullanımında 50 mg/gün vitamin B6 (pidoksin) önerilir.
- Yüksek doz (>100mg) B6 vitamini (pidoksin) İNH'nin kompetitif antagonistidir ve etkisini azaltır (115). Bu konu ile ilgili yayımlar nadirdir.

- LNZ tedavisinde nöropati dozla ilişkilidir. 12-20 hafta sonra ortaya çıkar. LNZ tedavisine vitamin B6 (pidoksin) eklenmesi önerilmemektedir. Periferik nöropati ortaya çıkınca ilaca ara vermeler, doz azaltmalar, ilacı kesme konularında dikkatle karar verilir. Tolere edilebilen nöropati ile alternatif tedavi seçenekleri arasında karar verilmesi gerekir; ilaç toksisitesi ile kalıcı kür sağlama arasında karar verilmelidir.
- Tedavide vitamin ve beslenme eksiklikleri düzeltilir, elektrolit bozukluğu varsa düzeltilir, periferik nöropati yapan diğer tıbbi sorunlar ve ilaçlar ele alınır, tedavi rejimini bozmadan LNZ, ETO ya da CYC dozu azaltılabilir. Fizik tedavi, nonsteroid anti enflamatuvarlar, asetaminofen, gabapentin, pregabalin, düşük doz trisiklik antidepresanlar, karbamazepin kullanılabilir.

Depresyon

- İlaça bağlı depresyon CYC ve ETO ile oluşur. CYC ilişkili depresyon, ciddi olabilir bazen de intihar düşüncesi olabilir.
- TB hastalığı ve tedavisinin etkisi ile de depresyon yaşanabilir. Hafif depresyonda aile ve sağlık çalışanlarının desteği ile sorun çözülebilir.
- Ciddi depresyonda, CYC ya da ETO kesilmesi, antidepresan tedavi verilmesi gerekir. LNZ kullanan kişilere trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) verilmez, çünkü serotonin sendromu risk olabilir.
- Ciddi depresyon ya da psikiyatrik öykü varsa, o kişiye CYC verilmemesi uygundur.
- İNH ile depresyon oluştuğu raporlanmıştır.

Psikoz

- Hasta hastaneye yatırılır ve 24 saat gözetim yapılır. Psikiyatri konsültasyonu yapılır. Durumu stabilize olana kadar ilaçlar kesilir.
- En muhtemel nedenler CYC ve kinolonlardır. Nadiren İNH ile de olabilir. Neden olan ilaç kesilir.

- Antipsikotik tedaviye erken başlanır.
- CYC ile pridoksin (100 mg) verilmesi gerekir, verilmiyorsa başlanır.
- Diğer etyolojik nedenler kontrol edilir. Madde kullanımı, menenjit, hipotiroidi, depresyon.

Nöbetler

- Hastaneye hasta yatırılır. Nöbetler tedavi edilirken yeterli ventilasyon, kalp desteği, havayolu açıklığı sağlanır.
- CYC, kinolonlar, LNZ, İNH, İMP, MPM kesilir. Antikonvülzan tedavi (örneğin fenitoin, valproik asit) başlanır.
- İNH toksisitesi durumunda başta İV bolus 500 mg/dk piridoksin İNH dozuna eşit doza kadar verilir. Çocuklarda 5.000, erişkinde 10.000 mg'a kadar piridoksin verilir. Benzodiyazepin de verilir.
- RİF, difenilhidantoin'in atılımını artırır, kan düzeyi düşer ve epileptik nöbette etkisiz olur. Epilepsi için ilaç değişikliği önerilir (örneğin levetirasetam).
- Nöbetlerin diğer sebepleri araştırılır. Elektrolitler, kalsiyum, magnezyum bakılır.
- İyileşince CYC tekrar verilmez. Dirençli TB tedavisi sürdürülürken anti konvülzan tedavi kesilir.

Serotonin sendromu

- Aşırı serotonin aktivitesi varlığında ortaya çıkan semptom ve bulgulardır. Nöromuskuler bulgularla görülür (klonus, nöbet, miyoklonus, ataksi, koordinasyon bozukluğu, çene kilitlenmesi, rijidite, titreme, sertlik, nistagmus, tremor ya da seğirme, refleks artışı; taşikardi, ateş, midriazis, terleme, hiperaktif barsak sesleri, diyare, ajitasyon, deliryum).
- LNZ ile oluşur, fakat yanında serotonin düzeyini artıran ilaç ya da tiramin içeren diyet varsa görülür, nadirdir.
- Riski bilmek ve tanımak önemlidir. LNZ'yi kesmeden yan etkiler düzelmez.

OFTALMOLOJİK YAN ETKİLER

Korunma ve izleme:

- Optik sinire en sık toksik etkiyi EMB yapar ve EMB ilişkili optik nöropati denilir. İki ay süreyle verilen 15-20 mg/kg EMB nadiren optik nöropati yapar. Yüksek doz EMB (25 mg/kg) 2 aydan uzun süre verilmemelidir. **Görme sorunu olunca hemen EMB kesilir ve tekrar verilmez.** Başlangıçta oftalmoloji uzmanı patoloji göremeyebilir, yine de EMB kesilir.
- Böbrek hastalığında (KrkI <30 ml/dk) ise EMB dozu ve serum düzeyi ayarlanmalıdır.
- LNZ, toksik optik nöropati yapabilir, genellikle geri döner. Bir çalışmada 300 mg dozda tekrar LNZ verildiği yayımlanmıştır.
- RBT, pan üveit yapabilir. Doz ayarlaması ya da ilacın kesilmesi ile düzelir.
- ETO ve İNH, optik sinir toksisitesini nadiren yaparlar.
- KLF, pigmentli makulopati ve generalize retinal dejenerasyon yapabilir.
- LNZ, EMB, RBT kullanımı öncesi görme keskinliği (Snellen göz tarama testi) ve renk ayrımı (Ishihara testi) yapılır. Tedavi sırasında da ayda bir yapılır. Snellen testinde 2 ya da daha fazla çizgi kötüleşirse ya da renk ayırım testinde yeni eksiklikler saptanırsa ilaç kesilir ve göz hekimine hasta sevk edilir.
- **Tedavi öncesi hastaya eğitim verilir:** görme keskinliği ya da kırmızı-yeşil renk ayrımı değişikliği, skotomata, görme alanı değişikliği, eritem, göz ağrısı olunca haber vermesi istenir.
- Eğer bu testler başta bozursa aylık göz hekimisi değerlendirilmesi önerenler vardır.
- Diyabet kontrolü gereklidir.
- Beslenmedeki eksiklikler düzeltilmelidir. Malnütrisyon varsa multi vitamin önerilir. B kompleks vitaminleri ve folat önemlidir.
- **Görme ile ilgili bir toksisite sorunu olunca hemen ilaç kesilir ve göz hekimine başvurulur.**

Retrobulbar nörit:

- Tek taraflı göz ağrısı ya da görmede değişiklikler olursa, EMB kullanan hasta EMB'yi keser ve hemen göz hekimine başvurur. Başka bir nörit ya da görme sorunu nedeni saptanmazsa EMB tekrar verilmez.
- Nadiren LNZ, ETO, İNH, KLF ile de toksisite raporlanmıştır.
- Erken saptandığında ve ilgili ilaç erken kesildiğinde kademeli bir iyileşme olur. Geç kalındığında görme kaybı kalıcı olabilir.

Üveit:

- RBT, özellikle 300 mg günlük dozdan fazla verildiğinde ya da klirensini azaltan ilaçlarla (örneğin, proteaz inhibitörleri, antifungal azoller, makrolidler) birlikte kullanıldığında pan-üveit yapabilir. RBT ile oluşan üveit genel olarak nadir ve doza bağlıdır.
- Eritemli, ağrılı gözler ve görme bulanıklığı olur. **RBT kesilir ve göz hekimine konsülte edilir.** Semptomlar düzelince düşük dozda verilir ve kan düzeyi tedavi edici mi kontrol edilir.
- Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar dışlanır, özellikle HIV'li kişilerde bu önemlidir. Enfeksiyon yoksa topikal steroid damlaları kullanılır. Eğer üveit tekrarlırsa RBT kesilir.

OTOTOKSİSİTE

Aminoglikozidler 8. kranial sinire toksiktir, hem vestibüler hem de işitmeye toksik etki yapabilir. İlaç dozu arttıkça toksisite de artar.

Vestibüler toksisite

- Aminoglikozid kullanımında vestibüler toksisite en az ayda bir kontrol edilir. Hastaya çınılama, baş dönmesi sorulur, dengesi gözlemlenir.
- Vestibüler toksisitenin ilk semptomu kulakta dolgunluk olabilir. Bu semptom varlığında ilaç kesilir.

- Denge bozukluğuna CYC, kinolonlar, ETO, İNH, LNZ neden olabilir. Ayırt edilmeye çalışılmalıdır.
- Baş dönmesi, denge bozukluğu aminoglikozide bağlı ise ilaç kesilir.

İşitme toksisitesi

- Korunma ve izleme: İşitme kaybı, 8. kranial sinire enjektabl aminoglikozid toksisitesinin direkt bir etkisidir. Önce yüksek frekanslarda düşme olur. Eğer tedavi kesilmezse etki birikir ve konuşma seslerinde düşüş görülebilir.
- Başlangıçta ve aylık odyogram önerilir. Yüksek frekanslarda düşüş 15 desibel (dB) olursa, tedaviden ilaç çıkartılır.
- 3-4 ay tedavi sonrası, kültürler negatif olunca ilaç haftada 3'e düşülebilir.
- Lup diüretiklerinden kaçınmak gerekir.

DIĞER YAN ETKİLER

Vücut sıvılarının turuncu olması:

- Rifampisin ile olur. İdrar, tükürük, gözyaşı, ter, tükürük turuncu renk alabilir. Kontakt lensler renk değiştirebilir. Bu yan etki tehlikesizdir, fakat hastaya önceden anlatılması gereklidir.
- **Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura** RİF'e bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ciddi reaksiyonların görülmesi durumunda RİF kesilir ve hastaya bir daha verilmez.

Hipotiroidi:

- PAS ve ETO ile olabilir. İki ilaç birlikte kullanılırsa hipotiroidi %40 ya da daha fazla olabilir.
- PAS ya da ETO verilecekse başlangıç tiroit fonksiyonu ölçülür. Sonra 1-2 ayda bir bakılır.

- TSH artmaya başlayınca hipotiroidinin klinik bulguları incelenir. Eğer tiroit stimülan hormon (TSH) normal üst sınırın 1,5 katını geçerse tiroit hormonu yerine koyma tedavi başlar. Başlangıçta 25-50 mcg/gün levotiroksin verilir. Eğer TSH yüksekse levotiroksin 75-100 mcg'a çıkılabilir. TSH'nin normal sınırlarda olması hedeflenir. Kalp hastalığı olanlarda 25 mcg ile başlanır.
- Tiroit fonksiyon bozukluğu aritmiye, QT uzamasına neden olabilir.

Metalik tat

- ETO'nun bir yan etkisidir. Bazen kinolonlar da bu tada yol açabilir. Hastaların bu tadı tolere etmeleri için cesaretlendirilmeleri gerekir. Limonlu şeker, diğer şekerler, cikletler yararlı olabilir. İlaç kesilince bu tat normale döner.

Jinekomasti

- ETO tedavisinde meme büyümesi olabilir, özellikle erkeklerde sorun oluşturabilir. Galaktore de raporlanmıştır. Bu yan etkiyi tolere etmeleri sağlanmalıdır. İlaç kesilince düzelir.

Alopesi

- İNH ve ETO ile saç kaybı olabilir. Tedavinin ilk ayında saç incilmesi olabilir. Bu geçicidir. ETO ile ciddi kozmetik değişiklikler yayımlanmamıştır. İNH ile nadir olgular vardır.

Yüzeyel mantar enfeksiyonu

- Vajinal ve penil kandidiyazis olabilir. Bu en sıklıkla kinolon ve LNZ tedavisi ile olur, diyabetlilerde daha fazla görülür. Deride kandidiyazis, kıvrım yerlerinde olabilir. Topikal antifungal ilaçlar, ya da kısa süreli antifungal ilaçlar yararlı olabilir. Diğer hastalıklar dışlanmalıdır.

Siyah tüylü dil

- Dilde filiform papillanın uzaması, sarıdan kahverengiye renk değişimi ilaçlarla (örneğin LNZ) olabilir. Benign ve genellikle asemptomatiktir. Oral hijyeni artırmak, fırçalamak ya da kazımak işe yarayabilir.

Belirsiz duyu kaybı

- Geçici duyu kaybı, özellikle ağız çevresinde, SM ile görülebilir. Bu semptom progresif değildir. Doz azaltılabilir. Ya da haftada 2-3 kez verilebilir.

Hipoglisemi, hiperglisemi

- LNZ ile hipoglisemi gelişebilir. Hipoglisemi daha çok diyabetle olur. MOKS, LEV hem hipo hem de hiperglisemi yapabilir. Özellikle yaşlı kişiler ve diyabetlilerde.

6.4 TB TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASI

Hastanın bulgularına göre planlanan tedavi rejimine ve tedavi süresine göre hasta ilaçlarını kullandığı zaman, bakteriyolojik, klinik iyileşme ile hastanın tedavisi sonlandırılır. Tedaviyi sonlandırırken bakteriyolojik inceleme ve akciğer filmi gereklidir. Sonuçlar kaydedilir.

TB kontrolünün başarısı için en önemli hedef, tüm hastaların tedaviyi başarıyla tamamlamasıdır. Moleküler test, yayma ya da kültür pozitif hastaların tedavilerini “kür” sağlayarak tamamlamak hedeflenir. Tedavi süresi sonunda hastanın klinik, radyolojik ve bakteriyolojik incelemesi yapılır, hasta dosyasına yazılır. Bu değerlendirme sonucunda VSD hekimi, tedavi sonucunda kullanılan tanımlara uygun olarak hastanın dosyasındaki tedavi sonucunu ve tarihini işaretler.

Hastanın tedavisi sonlandırılırken akciğer filmi çekilerek saklanmalıdır. Çünkü bu filmler daha sonraki başvurular ya da akciğerdeki sekel lezyonların diğer muayenelerde sorun oluşturmaması için gerekebilir.

İyileşerek tedavisi tamamlanan hastaların 3., 6., 12. ve 24. aylarda kontrole gelmeleri önerilir. Bunun yanında TB ile ilgili yakınmaları olursa gecikmeden başvurmaları önerilir. Hastaların dosya ve filmleri saklanır, imha edilmez.

Kohort: Belirli bir özelliği ortak olan gruba kohort denilir. Yıllık TB kohortu, belirli bir yıl içinde (01 Ocak – 31 Aralık) tedaviye alınan tüm hastaları tanımlar.

Bir yıla ait hasta bilgileri, 12 aydaki tüm hastaların verilerini içerir. Bir sonraki yıl mart ayından sonra bu veriler son halini alır.

Tedavi sonuçları belirtilirken bir yıl içinde tedavisi başlanan hastalar esas alınarak (TB kohortu) bunların tedavi sonuçları raporlanır. Yıllık raporlamada bir yıl içinde tedavisi başlanan hastaların 12 ay sonundaki tedavi sonuçlarının üçüncü yılda raporlanması önerilmektedir. Bu, bir verem savaşı dispanseri için, bir il için ya da bütün ülke için düşünülebilir. Bu sonuçlar, tedavinin etkinliğini gösterir. DSÖ, bütün ülkelerin ve dünya toplamının TB tedavi sonuçlarını, yıllık raporlarında bu şekilde sunmaktadır.

Örneğin, 2017 yılında tedavisi başlanan tüm hastaların bilgileri 2018 Mart ayından sonra, tedavi sonuçları da 2019 yılında raporlanacaktır. Çünkü 2017 yılı Ocak ayında tedavisi başlanan hastanın tedavi sonuçları 2018 yılı Ocak ayında, 2017 yılı Aralık ayında tedavisi başlananların sonuçları 2018 yılının Aralık ayında belli olacaktır. Böylece 2017 yılında tedavisi başlanan hastaların tümünün tedavi sonuçları 2019 yılında raporlanacaktır.

TEDAVİ SONUÇLARININ RAPORLANMASINDA KULLANILAN TANIMLAR

TB verilerini karşılaştırabilmek için standart terimler kullanılır. Tedavi sonuçları da bugün bütün dünya ülkelerinde benzer bir terminoloji ile raporlanmaktadır. Ülkemizde kullanılan DSÖ'nün ilaca duyarlı ve ilaca dirençli tüberküloz için önerdiği tedavi sonucu tanımları Tablo 13'te yer almaktadır.

Tablo 13. İlaça Duyarlı Ve İlaça Dirençli TB Hastalarının Tedavi Sonuçlarının Tanımları (85)

Tedavi sonucu	Tanımlama
Kür	Başlangıçta bakteriyolojik olarak doğrulanmış akciğer tüberkülozlu bir hastanın, ulusal politikaya göre tedavisini tamamlaması, başarısızlık kanıtı olmaması ve bakteriyolojik yanıtı* olmasıdır.
Tedavi tamamlama	Bir tüberküloz hastasının ulusal politikada önerilene göre tedaviyi tamamlaması ve kür ya da tedavi başarısızlığı tanımlarına uymamasıdır.
Tedavi başarısı	Kür ve tedavi tamamlama olan vakaların toplamıdır.
Tedavi başarısızlığı	Bir hastada tedavi rejiminin sonlandırılması ya da tümüyle yeni bir rejime ya da tedavi stratejisine kalıcı olarak değiştirilmesi** gereken durumdur.
Ölüm	Tedavi başlanmadan ya da tedavi sürecinde herhangi bir nedenle ölen TB hastasıdır.
Takip dışı kalan	Peşpeşe 2 ay ya da daha uzun süre tüberküloz tedavisi başlanmayan ya da tedavisine ara veren hastadır.
Değerlendirilmemiş (nakil giden + tedavisi devam eden)	Herhangi bir tedavi sonucu belirlenememiş TB hastasıdır. Bu durum başka bir tedavi birimine "nakil giden" ya da tedavi sonucu bilinmeyen olguları da içerir, takip dışı kalanları içermez.
<i>Sadece yöneylem araştırmalarında kullanım için önerilen, kullanımı isteğe bağlı aşağıdaki tanım da önerilmiştir.</i>	
Devam eden tedavi başarısı	Başarılı TB tedavisinden sonra 6 ayda (ilaça duyarlı ve ilaca dirençli TB için) ve 12 ayda (sadece ilaca dirençli TB için) değerlendirilen bir kişinin yaşıyor olması ve TB'den arınmış olmasıdır.

* Bakteriyolojik yanıt, bakteriyolojik konversiyon olması ve reversiyon olmamasıdır.

- “Bakteriyolojik konversiyon”, tanısı bakteriyolojik olarak doğrulanmış bir hastada, en az 7 gün ara ile alınmış en az iki peş peşe gelen kültürün (ilaca dirençli ya da ilaca duyarlı TB’de) ya da yaymanın (sadece ilaca duyarlı TB’de) negatif olmasıdır.
 - “Bakteriyolojik reversiyon”, bakteriyolojik konversiyon sonrası ya da TB bakteriyolojik konversiyonu olmayan hastada, en az 7 gün ara ile alınmış en az iki peş peşe gelen kültürün (ilaca dirençli ya da ilaca duyarlı TB’de) ya da yaymanın (sadece ilaca duyarlı TB’de) pozitif olmasıdır.
- ** Değişiklik nedenleri:
- Klinik ve/ya da bakteriyolojik yanıt olmaması
 - İlaç yan etkileri
 - Rejimdeki ilaçlara ek ilaç direnci saptanması.

TB değil: Tedavi başlanmış fakat sonradan TB olmadığı anlaşılmış hastalardır. Bu tanıma giren hastalar kohorttan çıkarılacaktır (Başlangıçta kültürde MTBK olarak tanımlanmışsa bu olgu TB’dir. Daha sonra kültürde TDM üremesi de olsa, hasta danışılır ve klinisyen kararına göre TB tedavisi sürdürülür. Başlangıç kültürleri de dahil tüm kültürlerinde TDM üerse, ilgili uzman hekime yönlendirilir ve dosyası kapatılır).

Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgesine (ya da yurtdışına) gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur. Bu grup hastaların tedavi sonuçlarını nakil gittiği dispanser bildirecektir (Ulusal raporlamada “nakil giden” tanımı, yurtdışına giden hastalar için kullanılmaktadır).

Tedavisi devam eden: Tedavi başlangıcından 12 ay sonra hastanın kayda alındığı dönemde başlanan ya da daha sonra değiştirilen tedavi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Tedavinin neden devam ettiği hasta kayıtlarına yazılmalıdır (Örneğin, “aşırıduyarlılık nedeniyle R kullanılmayan hasta” ya da “ÇİD-TB nedeniyle uzun süreli tedavi verilen hasta”).

Hastanın nakil işlemleri:

Bulaştırıcı TB hastalarının il içi ya da il dışı naklinde kullanılacak yollar:

- a. Hasta toplu taşıma araçlarına binmemelidir. Hastaya cerrahi maske ya da valfsiz solunum maskesi takılır. Hasta olmayan kişilere ve sağlık personeline FFP2 ya da FFP3 solunum maskesi takılarak iki bölümlü hasta nakil aracı ile taşınmalıdır. Tıbbi durum gerektirdiğinde ambulansla nakil edilir. Araç içinde hava sirkülasyonu yapılmamalıdır. Aracın yan camları açılarak havalandırma yapılması önerilir.
- b. Hasta nakil aracı temin edilemediği durumlarda özel araçla taşınabilir. Hastaya cerrahi maske takılır. Hasta dışındaki kişilere FFP2 ya da FFP3 solunum maskesi takılarak taşınmalıdır.
- c. Hasta nakli yapıldıktan sonra ambulans veya özel araç havalandırılır. Havayolunda damlacık çekirdeği ile bulaşma olduğu için, ambulans ya da cihazlar için dekontaminasyon ya da dezenfeksiyon işlemlerine gerek yoktur (117).

Verem savaşı dispanserinde kayıtlı TB hastası başka bir dispansere nakledileceği zaman:

- Hastaya, TB Hasta Bilgi Formu (VSD-14) doldurulur, dosya fotokopisi ve gideceği dispanserin adresi ile birlikte verilir. Hastanın gideceği yerdeki adres ve telefonları alınır.
- Hastanın gideceği VSD'ye hem telefonla hem de yazılı olarak nakil durumu ve hastanın yeni telefon ve adresi bildirilir.
- Hasta, gittiği yerdeki dispansere başvurduğunda, ikinci dispanserde ilk dispanserindeki dosyasının fotokopisi yoksa, ikinci VSD bunu ister (bu bilgi faks, e-mail ya da resmi yazı ile iletilebilir).
- İlk dispanserde dosyası saklanır.
- İkinci dispanser de dosya fotokopisi ile birlikte nakil aldığı hastayı "nakil gelen" olarak kaydeder. İlk VSD'deki dosya bilgilerini de kullanarak kendi VSD'si için bir dosya açar. Tedaviye kaldığı yerden (ara vermişse uygun şekilde) devam eder. Tedavi sonucunu bildirir.

- Hastanın nakil gittiği dispansere kaydı yapılanaya kadar takibini ilk VSD sürdürür.
- Hastaların nakil işlemleri elektronik sistemler üzerinden de yapılmalıdır.

Yeniden tedaviye alınan olguların dispanser kayıtları nasıl yapılacaktır?

Tedavisi başarısız olan bir hasta (5. ya da 6. ayda balgam pozitifliği süren hastanın) tedavisi kesilmeden dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir. Bu merkezde tedavi başarısızlığı kararına varılırsa dispanserdeki dosyasına “tedavi başarısızlığı” olarak sonuç kaydedilir ve dosya kapatılır. Tedaviyi tümünden kesmek ya da kalıcı olarak yeni bir rejimle ya da tedavi stratejisi ile değiştirmek gereken olgularda tedavi başarısızlığı olarak kaydedilir. Bu hastalar uzman bir merkezde yeniden tedavisi başlandıktan sonra dispanserde “tedavi başarısızlığından gelen olgu” olarak yeni bir dosya ile kaydedilecektir. Hastanın yeni ve eski dosyaları birlikte saklanır.

Takip dışı kalan hastanın (tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara veren hasta) dosyası “takip dışı kalan” olarak kapatılır. Hasta yeniden dispansere ya da hastaneye başvurup tedavi başladığında, “takip dışı kalıp dönen olgu” olarak yeni dosya açılır.

Tedavi sürecinde İDT ile RD, ÇİD, Pre-YİD ya da YİD TB saptanan ve ilk tedavi sonlandırılıp ilaç direncine uygun tedavi başlanan hastalarda, ilk tedavi “tedavi başarısızlığı” olarak sonlandırılır, tedavi başarısızlığından gelen olarak yeni dosya açılır (tanıda/tedavi başlangıcında yapılan İDT sonucunda RD, ÇİD ya da YİD TB saptanan hastalarda ise tedavi şeması değişse bile olgu tanımı değiştirilmez).

6.5. TB TEDAVİSİNDE EK YAKLAŞIMLAR

TB TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİD KULLANIMI:

Kortikosteroidler, TB tedavisinde genellikle akciğer dışı TB’de gerekli olmaktadır. Günlük 0,5-1 mg/kg prednizolon eşdeğeri dozda 4-6 hafta verilebilir. Sonra doz basamaklı olarak azaltılarak kesilir. Birlikte proton pompa inhibitörü ya da H2 reseptör blokörü kullanılmalıdır.

TB perikardit için 6 aylık tedaviye steroid eklenmesi, mortalite ve morbiditeye olumlu etkileri nedeniyle genel olarak öneriliyordu (118-120). Yeni bir plasebo kontrollü randomize çalışmaya dayanarak ATS 2016 Rehberinde perikard TB'de rutin steroid kullanımı önerilmemiştir (102, 122). Bu rehberde, perikard TB'de sistemik steroidin bazı durumlarda kullanılması önerilmektedir: Fazla miktarda perikard sıvısı varlığında, erken konstrikşiyonun bulguları varsa, tamponad geliyorsa ya da benzer enflamatuvar yanıtın fazla olduğu durumlarda kullanılabilir.

TB menenjitin üç döneminde de nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir. Erken verilmesi durumunda bu etkisi daha belirgindir. Özellikle üçüncü evredeki menenjitlerde yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (123, 124).

TB ilaçlarına aşırı duyarlılık olması durumunda kullanılabilir.

Çocukluk çağı TB'de, bronş çevresindeki ya da içindeki lenf bezlerinin yarattığı basıyı azaltmada kullanılabilir (125). Bunun dışında yüksek ateş ve dispne ile birlikte bulunan masif efüzyonlarda da kullanılabilir (126).

Akciğer ve plevra TB'de kortikosteroidlerin kullanılması önerilmemektedir (127, 128, 129).

TÜBERKÜLOZDA CERRAHİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI:

Günümüzde, tıbbi tedavinin etkisi nedeniyle TB hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları oldukça sınırlıdır.

- ÇİD/YİD-TB hastasında, uygun tedavi rejimi varlığında, tıbbi tedaviye ek olarak, cerrahi tedavi yapılabilir (ÇİD ve YİD TB bölümünde ayrıntılı bilgi vardır).
- Konstrüktif perikarditte yapılır.
- Pott hastalığında, fiksasyon endikasyonu varsa veya spinal kord basısı olursa TB tıbbi tedavisine ek olarak cerrahi düşünülebilir. Multidisipliner değerlendirme ile karar verilir.
- Tıbbi tedavi ile kontrol edilemeyen masif hemoptizide cerrahi gerekebilir.
- Ciddi sekel lezyonlar (tansiyon kavitesi, komplike aspergilloma, vb.) varlığında cerrahi yapılabilir.

TÜBERKÜLOZDA BESLENME:

Bütün TB hastalarında tıbbi tedavi esastır. Hastaların özel beslenmesine gerek yoktur.

TB hastaların önemli kısmında kilo kaybı olur. İştahsızlığın süresi, kilo kaybının miktarı, vücut kitle indeksi yanında kusma, ishal, sarılık gibi organik sorun olup olmadığı değerlendirilir. Vücut kitle indeksi 18'in altındaki hastalarda ek beslenme önerilir. Normal yolla beslenemeyen hastalarda besleyici oral solüsyonlar ve gerekirse parenteral besleme yapılabilir. Hastanın kilosunun takibi önerilir.

Hastaların bitkisel tıbbi ürünler kullanmasına gerek yoktur, bu ürünlerin içerikleri de tam bilinmediğinden ve içeriği denetlenmediğinden ciddi yan etkilere neden olabilirler.

6.6. ÖZEL DURUMLARDA TB TEDAVİSİ

Gebeler:

TB tanısı alan gebelere en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Gebede streptomisin kullanılması kontrendikedir. Pirazinamidin bebeğe etkilerinin iyi bilinmediği belirtiliyorsa da Dünya Sağlık Örgütü tedavide pirazinamidi güvenilir bir ilaç olarak önermektedir (1). Ülkemizde ilaç direnci olasılığının yüksek oluşu nedeniyle HRZE içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterlidir. Eğer Z kullanılmazsa HRE ile 9 ay tedavi yapılır. İzonyazid alan gebelerin günde 10 mg piridoksin (B6 vitamini) kullanmaları önerilir (Her bir ilacın gebelikte kullanımı ile ilgili bk. s. 290, Ek 4: TB ilaçları).

Yeni olgu TB tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi;
2 ay HRZE / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün.

Emziren Kadınlar:

HRZE ilaçları emniyetli bir şekilde kullanılabilir. TB ilaçları anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bebeğe toksik etkisi olmadığı gibi koruyucu etkisi de bulunmamaktadır. Tedavi altında annenin bebeğe bulaştırıcılığı teorik olarak 2 hafta kabul edilebilir. Bu iki haftalık sürede, sosyal koşulları uygun olan ve geçici süre ile bebeğe bakabilecek bir başka kişi bulunan ailelerde bebeğin anneden ayrı tutulması önerilir.

Ancak annenin sağılan sütü bu dönemde bebeğe verilebilir (130). Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise anne ve bebek bir arada kalabilirler ve annenin cerrahi maske takarak bebeğini emzirmeyi sürdürmesi önerilir (TB'li anneden doğan bebekler için ayrıntılı bilgi bk. s. 185).

Oral Kontraseptif Kullanan Kadınlar:

RİF oral kontraseptifin etkisini azaltır. Bu nedenle, ya başka bir aile planlaması yöntemi kullanması ya da östrojeni yüksek (50 mcg) olan bir kontraseptif kullanması gerekir.

Kanıtlanmış Karaciğer Hastalığı Olanlar:

Hastaya kür sağlayıcı ya da başarılı olacağı bilinen bir tedavi rejimi uygulanması esastır. Eğer tedaviye başlarken karaciğer rezervi iyi (albümin, kolesterol, protrombin zamanı normal) ve karaciğer transaminazları normalin üç katından az ise hastaya standart tedavi başlanıp yakından izlenmesi önerilir. Bu grup hastalar içinde, karaciğer enzimlerinde ya da bilirubinde hafif yükselmeler olan olgular, örneğin miliyer TB ya da alkol kullanan bir hasta da olabilir.

Eğer karaciğer rezervi iyi değilse, göğüs hastalıkları kliniği olan bir hastanede yatarak tedavi edilmelidir; hepatotoksik olan HRZ ilaçlarının (en hepatotoksik olan Z'dir) hastaya verilmesinin riskler doğurabileceği göz önüne alınmalıdır.

Karaciğer rezervi yetersiz ya da aktif karaciğer hastalığı olanlarda alternatif tedavi rejimleri:

- Hepatotoksik ilaç olmadan; 18-24 ay S ya da LNZ + E + kinolon + sikloserin ilaçları
- 1 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HES / 10 ay HE
- 2 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HRE / 7 ay HR ya da 2 ay HRES / 6 ay HR ya da 6-9 ay RZE

Böbrek Yetmezliği Olanlar:

HRZ hemen tümüyle karaciğerden atılır. Bu nedenle genellikle böbrek yetmezliğinde kullanılmalarında sorun olmaz. Fakat böbrek yetmezliği

olanlarda, kreatinin klirensine (KrKl) ve diyalize girme durumlarına göre ilaçların dozları ve veriliş aralıkları yeniden düzenlenmelidir. Daha önce kreatinin klirensinin 50 ml/dk üstünde oluşu, 10-50 ml/dk arasında ve 10 ml/dk altında oluşuna göre ilaçların doz aralıkları ve dozlarda değişiklik yapılıyordu (131). Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan TB tedavisi önerisinde ise dozları azaltmak yerine doz aralıklarını artırmak önerilmiştir (132). Ülkemizde bu uygulama 22 yıldır başarıyla sürdürülmektedir. Tolere edebildikleri sürece standart dozlar verilir:

- KrKl 30ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülür; toksisiteden kaçınmak için serum kreatinin ölçümü yapılması gerekir.
- KrKl 30ml/dk'dan az olanlar ve hemodiyaliz alanlar:
 - o HR normal dozda, günlük verilebilir (tedavi doz sıklığı değiştirilmez); diyaliz günlerindeki dozlar diyalizden sonra verilir.
 - o H kullanımı nedeniyle piridoksin 10 mg/gün kullanılması gereklidir.
 - o ZES günlük verilmez, haftada üç doz ve diyalizden sonra standart dozda verilir (133). İlaç serum düzeyi bakılması ve E'nin oküler toksisite yapması nedeniyle yakın takip önerilir.
- Periton diyalizi yapılan hastalar için veri yoktur. Hemodiyaliz verilen hastalar gibi tedavi uygulanması önerilmiştir.

Hastaların ilaçlarının hemodiyalizden hemen sonra içirilmesi DGT'yi kolaylaştıracaktır. Ayrıca, diyabetes mellitus ve mide sorunları da varsa emilimi olumsuz etkileyebilir. Ek ilaçlar kullanılıyorsa ilaç etkileşimleri olabilir.

Eğer hasta haftada 2 kez diyalize giriyorsa, böbrek yoluyla atılan ilaçlar (E, Z) diyaliz günleri diyalizden sonra verilir. TB ilaçlarının böbrek yetmezliğinde nasıl kullanılacağı Tablo 14'te verilmiştir.

Hemodiyalize giren ya da KrKl<30ml/dk olan yeni olgularda önerilen tedavi;

2ay HRZ_xE_x (2 ay günlük HR, diyalize girdiği günler ZE) / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün

ilaçlar diyaliz günleri diyalizden sonra verilir.

Tablo 14. AntiTB İlaçların Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı

İlaç	KrKl<30 ml/dk ya da hemodiyaliz durumunda öneriler
İzoniazid	Günlük, standart doz. Birlikte piridoksin 10-25 mg/gün kullanılması önerilir.
Rifampisin	Günlük, standart doz.
Pirazinamid	Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.
Etambutol	Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.
Aminoglikozidler (streptomisin, amikasin)	Standart doz, haftada 3 gün, diyaliz sonrası. Oto ve nefrotoksisite riski artabilir, dikkatli olunmalıdır.
Ofloksasin	Doz aralığı arttırılmalıdır. 600-800 mg/gün/ haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Levofloksasin	Doz aralığı arttırılmalıdır. 750-1.000 mg/gün, haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Moksifloksasin	Günlük, standart doz.
Tiyonamidler (etiyonamid, protiyonamid)	Günlük kullanılabilir. 250-500 mg/gün
Sikloserin	Haftada 3 gün 500mg dozda verilir. Günlük 250 mg dozun uygunluğu tam belirlenmemiştir. İlaç kan düzeyi ölçümü yararlı olabilir. Bu hastalarda nörotoksisite izlenmelidir.
PAS	Eğer kullanılacaksa granül formül şeklinde olan kullanılmalıdır (günde iki dozda 4'er g). Sodyumlu PAS aşırı sodyum yüklenmesine neden olabilir.
Klofazimin	Standart doz, günlük
Linezolid	Standart doz, günlük
Bedakuilin	Hafif, orta böbrek yetmezliğinde değişiklik yapılmaz. Ciddi böbrek yetmezliğinde doz bilinmiyor, dikkatli kullanılmalı.
Delamanid	Hafif ve orta böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez. Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.
Pretomanid	Bu konuda yeterli bilgi yoktur.

Silikotüberküloz:

SilikoTB tanısında bakteriyolojik pozitiflik daha azdır. Silikozlu hastanın var olan akciğer radyolojik bulgularına aylar içinde yeni bulgular eklenirse, kavite ortaya çıkarsa; öksürük, ateş, terleme, zayıflama, iştahsızlık ve halsizlik gibi TB semptomları eklenirse silikoTB akla getirilmelidir. Bakteriyolojik pozitiflik saptanamazsa, yayma negatif akciğer TB tanısı yaklaşımı ile tanı konulur.

SilikoTB'de tedavi süresinin uzatılması ile nüks oranlarında düşüş olmaktadır. Tedavide H, R, Z, S ile başlayıp, idamede H ve R kullanılan rejim ile 6 aylık tedavide nüks oranı %22 iken 8 aylık tedavi ile %6-7 nüks görülmüştür (134). Başka bir çalışmada 9 aylık tedavi bu grup hastada başarılı sonuç vermiştir (135). Bu nedenle silikoTB'de tedavi süresinin toplam 9 ay olması önerilir.

Yeni olgu silikotüberkülozlarda önerilen tedavi;

2 ay HRZE / 7 ay HR

İlaçlardan Birinin ya da Birkaçının Kullanılmadığı Durumlar:

TB tedavisinde yan etki, ilaç direnci ya da başka nedenlerle ilaçlardan biri ya da birkaçı kullanılmadığında tedavi rejiminin ve süresinin ne olması gerektiği konusunda, araştırmalarla varılan sonuçlara dayanarak Tablo 15'te yer alan öneriler sunulmaktadır. Ayrıca bu konuda dirençli TB tedavisi yapan merkeze danışılabilir.

Tablo 15. İlaç Direnci Dışı Nedenlerle Kullanılmayan Birinci Seçenek İlaçlar Olursa Önerilen Tedavi Rejimleri

Kullanılmayan ilaç/lar	Gerekeçe	Tedavi önerisi	Kaynak
H	Bu durumda, günümüzde 6 aylık tedavinin yeterli olmayacağı kabul edilmektedir.	2RZES/7RE	136, 106
E	6 ay tedavi yeterlidir.	2HRZS/4HR	
Z	Z eksikliğinde sterilizan aktivite eksiktir.	2HRSE/7HR	97
R, RZ	TB tedavisinin temel ilacı olan R eksikliği büyük önem taşımaktadır.	Dirençli TB merkezine sevk edilir.	97, 106, 138

Solid Organ Nakli ve TB:

Solid organ nakli (SON) yapılanlarda TB insidansı 20-74 kat, TB ilişkili mortalite %40 daha yüksek bulunmuştur (139, 140). Ülkemizde yapılan bir meta analizde 4.553 nakil alıcısında %3,25 oranında tüberküloz saptandığı görülmüştür (141). Bu oranı, nakil yapılan organ tipi (akciğer naklinde en sık) ve alıcının bağışıklık durumu ile kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik karaciğer yetmezliği ve greft rejeksiyonu varlığı da etkiler (139, 140).

Nakil öncesi hazırlık: Nakil öncesi organ vericileri ve alıcıları, TB hastalığı ve TB enfeksiyonu (TBE) açısından mutlaka değerlendirilir. Böbrek vericilerinde idrar, TB açısından incelenir. Kadavra vericilerde TB şüphesi varsa uygun örneklerden TB araştırılmalıdır. TBE saptanmasında BCG aşısı yapılmış grupta İGST, TDT'den daha özgündür. İGST ya da TDT (+) ise TB hastalığı olmayan kişilere koruma tedavisi verilir.

Nakil sonrası TB ilk yıl fazla görülür. Tüberküloz, daha çok akciğerlerde görülür, fakat akciğer dışı TB ve/veya dissemine TB insidansı altı kat daha fazladır (139, 140, 142). Hastalarda TB klinik bulguları görülür; uzun süreli nedeni bilinmeyen ateş, santral sinir sistemi enfeksiyonu, septik artrit, piyelonefrit gibi farklı organlara ait semptomların etyolojisinde mutlaka TB düşünülmelidir. TB tanısı yaklaşımı, SON yapılmayanlarla benzerdir. Alınan

tanısal örnekte bakteriyolojik ve patolojik inceleme önemlidir (139, 140, 143).

Tedavi: Nakil öncesi alıcı ya da verici kişiye TB tanısı konulursa, nakil tedavi tamamlanınca yapılır. TB tanısı alan hastalar, ulusal standartlara göre tedavi edilir.

TB tedavisi sırasında ilaç etkileşimi nedeniyle nakil sonrası organ reddini önlemeye yönelik kullanılan bağışıklığı baskılayıcı ilaçların kan düzeyi azalacağından bu ilaçların dozları artırılmalıdır ya da ilaç etkileşimine yol açan TB ilacı (genellikle rifampisin) yerine uygun ilaç seçilmelidir (139, 140, 143). SON hastalarında, organ reddini önlemek için kullanılan ilaçlar şöyle özetlenebilir:

- Kortikosteroidler,
- Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin a, tacrolimus),
- Nükleotid sentezi inhibitörleri (mycophenolate mopheteil, mycophenolic asit),
- Büyüme faktörü sinyal transdüksiyonu inhibitörleri (sirolimus, erolimus)

TB ilaçlarından özellikle R, sitokrom P450 izoenzimi olan CYP3A4'ü indükleyerek siklosporin, tacrolimus, sirolimus, erolimus metabolizmasını hızlandırır. Bağışıklığı baskılayan ilaçların etkinliği düşeceğinden rejeksiyon riski artabilir. Bu nedenle, tedavide R içeren rejim seçildiğinde siklosporin, tacrolimus, sirolimus, erolimus düzeyleri 3-5 kat; kortikosteroid düzeyleri 2-3 kat artırılmalıdır (139, 140, 143).

SON hastalarında TBE tedavisi, bu rehberdeki standartlara, rejimlere ve dozlara göre yapılır. TBE saptanan vericiye koruyucu tedavi verilir. TBE saptanan alıcıya koruyucu tedavi verilir. Sadece vericide TBE varsa ve alıcıda TBE yoksa koruyucu tedavi ikisine de verilir.

SON için verilen koruyucu tedavinin süresi 9 aydır. Bir ay TBE tedavisi aldıktan sonra nakil yapılabilir. Stabil hastalar için nakil sonrası TBE tedavisi devam edilir. Ulusal veri kaydı ile TBE tedavisi başlananların TB DB tarafından tamamlama oranlarının izlenmesi gerekir.

İyileşmenin Yavaş Olması:

TB tedavisinde yaygın hastalığı olan ya da iyileşmesi yavaş olan kişilerde tedavi süresi için farklı öneriler yapılmıştır. Kültürü geç negatifleşen hastalarda nüks oranının yüksekliği eskiden beri bilinmektedir. İkinci ay kültür pozitif ve başlangıçta kaviteli ilaçlara duyarlı hastalarda nüks oranı %21 bulunmuştur, her iki bulgunun da olmadığı grupta ise nüks oranı %2'dir (Tablo 16) (144).

Tablo 16. İdame Döneminde İNH ve RİF Verilen HIV Negatif Hastalarda 6 Aylık Tedavi Sonrası Nüks Oranları

		İkinci ayda kültür*	
		Pozitif	Negatif
Kavite	Var	% 20,8 (48)	% 4,7 (150)
	Yok	% 5,9 (17)	% 1,7 (18)

* Parantez içinde tedaviyi tamamlayıp nüks açısından değerlendirilen hasta sayıları verilmiştir.

SilikoTB hastalarında tedavi süresini 6 aydan 8 aya uzatmak nüks oranını %22'den %7'ye düşürmüştür (fark anlamlıdır: $p<0,025$) (134). SilikoTB'deki bu sonuca dayanarak kaviteli ve ikinci ay kültür pozitifliği olan olgularda tedavi süresinin 9 aya uzatılması önerilir. TB tedavisinin süresini uzatmak gereken durumlar Tablo 18'dedir.

Tedavisini Aksatan Hastalar:

Ülkemizde TB hasta verileri incelendiğinde tedaviyi aksatan hastaların da olduğu görülmektedir. Hastalar, tedavilerine 3-5 gün ara verebildikleri gibi, 15-20 gün ve daha uzun süreler de ara verebilmektedirler. Mantıklı bir neden olmaksızın ilaçlara birkaç gün ara vermiş hastada, ara vermenin daha uzun olması mümkündür.

İki aydan kısa süre ile ara vermiş yeni hastalar, başlangıçtaki olgu sınıflaması içinde tedaviye devam ederler. İki ay ya da daha fazla süre tedaviye ara veren yeni hastaların tedavisi sonlandırılır, "takip dışı kalan" olarak tedavi sonucu kaydedilir ve hasta bulununca, "takip dışı kalıp dönen" hasta olarak yeni bir tedavi grubuna alınır ve uygun bir tedavi başlanır.

Tedaviye ara vermiş bir hastada eğer gözetim uygulanmıyorsa, hastanın DGT/VGT programına alınması uygun olacaktır. Bu arada, hastanın önceki tedavisine göre tedaviye nasıl devam etmesi gerektiği konusunda Tablo 17'den yararlanılabilir (145). Bu tablo, DSÖ'nün önerilerinden uyarlanarak hazırlanmıştır.

Tablo 17. Tedavisini Aksatan Yeni, Nüks ve Takip Dışı Kalıp Dönen Olgulara Yaklaşım

Aldığı tedavi süresi	Ara verme süresi	Önerilen Tedavi (Sağlık personeli tarafından DGT uygulaması yürütülür)
Süre önemsiz	<2 hafta	Tedaviye devam edilir, ara verme süresi tedaviye eklenir.
≤2 ay	2–8 hafta	Tedaviye yeniden başlanır.
>2 ay	2–8 hafta	<p>Yayma (3 kez) negatif ise tedaviye devam edilir.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kültürü de negatif ise, ara verme süresi tedaviye eklenir. Kültürü pozitif bulunursa hızlı İDT yapılır ya da fenotipik İDT hızla yapılır ve uygun tedaviye yeniden başlanır. <p>Yayma pozitif ise hızlı İDT yapılır ve sonucuna uygun şekilde tedaviye yeniden başlanır.</p> <p>Hızlı İDT yapılamayan hastalarda HRZES tedavisi ile fenotipik İDT sonucu beklenir.</p>
Süre önemsiz	>8 hafta	Takip dışı kalıp dönen olgudur. Rifampisin için hızlı moleküler İDT yapılarak tedavi kararı verilir. (İlk dosya kapatılıp, takip dışı kalıp dönen olgu tanımı ile dosya açılır).

Kan İlaç Düzeyi Ölçülmesi

İlaç emilimi, metabolizması ve atılımında değişiklik oluşturacak risk faktörleri olan hastalarda TB ilaçlarının kan düzeyinin ölçülmesi önerilir (146). Bunlar:

- Ciddi gastrointestinal anormallikler: ciddi gastropatiler, ince barsak sendromu, kronik diyare ve malabsorpsiyon, mide rezeksiyonu (kısmi ya da tam) olanlar
- İlaç ilaç etkileşimleri
- HIV enfeksiyonu
- Diabetes mellitus
- Böbrek klirensi düşükse: böbrek yetmezliği, periton diyalizi, hemodiyaliz
- Bağırsak hastalıkları
- Emilim bozukluğu yapan diğer hastalık ve durumlar
- İlaçlara duyarlı *M. tuberculosis* hastalığında tedavi uyumuna karşın tedavinin etkili olmaması
- İkinci grup ilaçlarla tedavi

TB Tedavisinin Süresini Uzatmak Gereken Durumlar

Tedavi süresini uzatmayı gerektiren durumlar ve tedavi süreleri Tablo 18'de yer almaktadır.

Tablo 18. TB Tedavisinin Süresini Uzatmak Gereken Durumlar

Standart tedavi süresi	6 ay
Kemik, eklem tüberkülozu	9-12 ay
Santral sinir sistemi tüberkülozu	12 ay
H tedavide yoksa ya da dirençliyse	9 ay
Z tedavide yoksa ya da dirençliyse	9 ay
R tedavide yoksa ya da dirençliyse	Dirençli TB merkezine danışılır
Silikotüberküloz	9 ay
Kaviteli ve 2 ay tedavi sonrası kültür pozitif	9 ay

Bu tabloda belirtilen standart TB tedavi süreleri uzatılmamalıdır; uzatılmış tedaviler çoğu durumda hastaya zarar vermektedir. Eğer standart tedavi süresi değişik nedenlerle uzatılmak istenirse TB Referans Hastanesinden görüş alınarak karar verilmelidir.



7.

**AKCİĞER DIŞI
TÜBERKÜLOZ**

7. AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ

Akciğer dışı TB (ADTB), ülkemizde tüm hastaların yaklaşık %35'inde görülür. Bazı illerimizde bu oran daha yüksektir. Ülkemizde plevra TB'de kadın ve erkek oranı yaklaşık eşit iken, diğer akciğer dışı organ tüberkülozları kadınlarda daha sık görölmektedir. Çocukluk çağı TB'de AC TB ve AD TB oranları yaklaşık olarak eşittir.

Akciğer dışı TB'de semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir. Bazı hastalarda hiç semptom olmayabilir, özellikle bağışıklığı baskılanmış ve yaşlı hastalar sıklıkla semptomsuzdur. Objektif tanı için bakteriyolojik doğrulama ya da histopatolojik bulgular gerekir. Bu konuda daha ayrıntılı kaynaklar vardır (147-149).

Moleküler testler, günümüzde yüksek duyarlılık ve özgülükleri ile AD TB tanısında da önemli yere sahiptirler.

TB Şüpheli hastada cerrahi yapıldığında, patoloji ve mikrobiyolojiye gidecek örnekler ayrı ayrı alınır. Mikrobiyolojik tetkik için alınan örnek steril koşullarda alınıp serum fizyolojik içinde steril nakledilmelidir. Bu örneklerin formol ya da alkol solüsyonuna konulmaması gereklidir. Patolojik incelemeye gidecek örnekler formol solüsyonuna konulur.

AD TB başlığı altında yer alan hastalıkların ülkemizde, en sık görölenen en az görölene sıralaması aşağıdaki Őekildedir:

- Plevra TB (plörezi TB)
- Toraks dışı lenfadenit TB
- Toraks içi lenfadenit TB
- Periton/gastrointestinal sistem TB
- Genitoüriner TB
- Omurga (vertebra) dışı kemik-eklem TB
- Omurga (vertebra) kemik-eklem TB
- Miliyer TB
- TB Menenjit
- Santral sinir sistemi TB (menenjit dışı)
- Diğer birçok organın tüberkülozu olabilir.

7.1. PLEVRA TÜBERKÜLOZU

Genellikle ilk akciğer TBE'den birkaç ay sonra ortaya çıkar. Akciğerdeki komşu odağın plevraya açılması ile ya da lenfo-hematojen yayılım ile olmak üzere genellikle iki mekanizma ile oluşur. Plevra boşluğuna giren TB basili geç tip aşırıduyarlılık bağışıklık yanıtı yaratır.

Semptomları, akut ya da subakut olabilir ve tipik klinik bulgularla kendini gösterir. Kuru öksürük, ateş, halsizlik, nefes darlığı ve sistemik TB belirtileri olabilir. Başlangıçta göğüs ağrısı olur. Sıvı artınca bu ağrı azalabilir. Fizik muayenede matite, solunum seslerinin kaybı olabilir.

Radyolojik olarak, akciğer filminde tipik plevra sıvı bulguları olabilir. Akciğer alanında parabol çizen opaklaşma tipik bulgudur. Az miktardaki plevra sıvısı yan filmde arka sinüste olabilir ya da arka-ön filmde kosto-frenik sinüste görülebilir. Yan dekübitis film ile görünür hale gelebilir. Atipik bulgu, akciğer altı sıvı birikimi olarak geçen, kosto- ve kardiyodiyafragmatik sinüsleri kapatmayan sıvı olabilir. Bu durumda diyafram tepe noktası, normalde diyaframın medial üçte bir olan yerinden laterale kayar. Ayrıca mide gazı ile akciğer arasında 1,5 cm üzerinde kalınlık görülür. Plevra sıvısının varlığını toraks ultrasonu ile kesinleştirmek mümkündür. Ultrasonda sıvı içinde fibriller de görülür (150).

Tanıda sıvı ponksiyonla alınır. Sıvı, saman sarısı, eksuda, protein >5g/dL, BK: 1.000-2.500/mm³, lenfositöz hakimdir. Sıvı eksudadır. Sıvıda glikoz düzeyi normale, sıvıda adenozin deaminaz (ADA) >40 IU/L bulunması tanısal açıdan değerlidir (151). Plevra sıvısında ADA değerini yükselten diğer hastalıklar; mezotelyoma, romatoid artrit, lenfoma ve ampiyemdir. Plevra sıvısında glukoz düzeyi düşükse (<40 mg/dl) parapnömonik efüzyondur ve ADA değeri bu durumda yanlış pozitiflik gösterir.

Santrifüj işlemi sonrası ARB boyama tanıda yararlı olabilir. Bu hastalarda yayma pozitifliği oranı düşüktür. Plevra biyopsisinde granülom görülmesi tanıyı doğrular. Transtorasik iğne ile biyopsi daha az invaziv bir örnek alma yoludur. Video-torakoskopi ile biyopsi ise hem parietal hem de visseral plevradan görerek biyopsi alma olanağı sağlar.

Ayırıcı tanıda parapnömonik efüzyon, pulmoner emboli, malign plevra sıvısı düşünülmelidir.

Tedavide, standart TB ilaç tedavisi 6 ay süreyle verilir. Kortikosteroidlerin yararsız olduğu yapılan karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmiştir (128, 128). Masif sıvı toplanması durumu dışında sıvının boşaltılmasının da tedavi sonucunu etkilemediği bilinmektedir.

TB Ampiyem

Plevraya TB kavitesinin açılması ile ya da göğüs duvarında, kostada TB tutulumu ile olabilir. Ayırıcı tanıda bakteri ampiyemi düşünülmelidir. TB mikroskopi ve kültürü genellikle pozitifdir. Tedavide, TB ilaçlarına ek olarak tüp drenajı gerekir. Bazen göğüs duvarından kendiliğinden akıntı oluşurabilir; buna ampiyema nesesitys denilir.

7.2. TB LENFADENİTİ

Toraks içinde mediastende ve hilusta, toraks dışında en sık boyunda olmak üzere aksillada, inguinal bölgede, karın içinde (mezenterik) ve diğer bölgelerde olabilir.

Lenf bezleri başlangıçta ayrı ayrı ve serttir. Daha sonra lenf bezleri hassas hale gelir, fluktuasyon verir, birleşmeler gösterir. Apseler ve kronik akıntılı sinüsler oluşabilir ve kronik püy akışı olabilir. Halsizlik, ateş, terleme gibi sistemik semptomlar az görülür ya da görülmez (152).

Tanı, iğne biyopsisi ya da cerrahi rezeksiyon ile alınan dokuların yayma, kültür, moleküler testler ve histopatolojik tetkikler ile değerlendirilmesi sonucu konulur. Lenf bezinden yapılan iğne biyopsisi ile %40-83, lenf bezi eksizyonel biyopsisi ile daha yüksek oranlarda tanı konulur (153). Yayma ve kültür pozitiflik oranı düşüktür. Mediasten lenf bezi büyümelerinde, bronkoskopik iğne biyopsisi ile ya da mediastinoskopi ile patolojik tanı konulabilir.

Ayırıcı tanıda, sarkoidoz, lenfoma, lösemi, tularemi ve bakteriyel enfeksiyonlar, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları, HIV ve diğer virüs enfeksiyonları, romatolojik hastalıklar, kedi tırmığı hastalığı ve lenf bezi büyümelerine neden olan daha birçok hastalığın olduğu akılda tutulmalıdır.

Standart 6 aylık tedavi uygulanır. Tedavinin takibi için, tanıdan itibaren belirli aralıklarla ve tedavi bitiminde ultrason ya da BT yapılması önerilir. Cerrahi, tanı yanında, büyük lenf bezlerinin yarattığı rahatsızlığı azaltmada kullanılabilir.

Tedavi sırasında seyrek olarak lenf bezi boyutu aynı kalabilir, büyüyebilir, hatta yeni akıntılı lezyon gelişimi görülebilir. Bu durum, iyileşen bir hastada da olabilir. Lenf bezlerinde tekrar büyüme, genellikle hastalığın nüksü ya da ilaç direnci olarak değerlendirilmemelidir. Ayırıcı tanı için hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Mediastende lenfadenopati bronşlara bası yapabilir. Çevre dokulara da (damarlara, lenf damarlarına, göğüs duvarına, karın bölgesine) bası ve değişiklikler yapabilir. Çocukluk çağında lenf bezi basısı olan durumlarda komplikasyonları azaltmada kortikosteroid önerilmektedir.

Tedavinin başlangıcında ve tedavinin bitiminde mutlaka lenf bezlerinin yeri, boyutları ve özelliklerini görüntülemek gerekir. TB tedavisi görmüş hastada eğer lenf bezi boyutu anlamlı şekilde büyürse, yeni lenf bezleri ortaya çıkarsa yeni görüntüleme ile ilk tedavi bitimindeki görüntüleme karşılaştırılır. Örnek alınırsa mutlaka TB için bütün bakteriyolojik tetkikler de yapılmalıdır.

7.3. KEMİK TÜBERKÜLOZU

TB, kemik ve eklemleri tutabilir. En çok omurga ve ağırlık taşıyan kemiklerde (diz, kalça, ayak bileği) tutulum yapar. Genellikle tek eklemi tutar, seyrek olarak birden fazla yeri tutabilir: en sıklıkla kalça ya da dizdedir, bunu ayak bileği, dirsek, bilek, omuz izler. Bazen kemikteki bir lezyon yumuşak dokuya açılıp soğuk apse yapabilir. Bu tür apseler, kaslar arasından yerçekimi ile hareket edebilir.

Eklem tutulumunda eklemdede ağrı ve fonksiyon kaybı olabilir. Septik artritteki eritem genellikle görülmez.

Vertebrayı tutan TB özel bir adla, "Pott Hastalığı" adıyla anılır. Alt toraks, lumbal ve lumbosakral bölgeleri daha sık tutar ve psoas apsesi yapabilir. Tedavi edilmezse felç edebilir. Keskin bir kamburluk (gibozite) oluşabilir.

Semptom ve bulguları, sırt ağrısı, rahat hareket edememe, spinal kord basısına bağlı ağrılar olabilir. Sistemik semptomlar sınırlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile nörolojik bulgular ve spinal kord basısı ile alt ekstremitelerde paralizisi, giderek parapleji gelişebilir. Muayenede yerel duyarlılık, kas kasılması ya da kifoza saptanabilir.

Radyolojik olarak, vertebraların ön üst ve ön alt taraflarında erozyonlara yol açar. Böylece iki bitişik vertebranın önde kayba uğraması ile omurgada öne eğilme ve gibozite oluşabilir. Disk aralığı daralır. Bu bulgular yan akciğer ve bel filmlerinde görülebilir de manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri çok daha fazla bilgi verir. İnce iğne aspirasyonu ve biyopsisi ile histolojik ve mikrobiyolojik inceleme yapılabilir. TB artrit tanısında sinovya biyopsisi ve aspirasyonu yapılabilir. Tanı, biyopsi ve mikobakteri incelemesi ile konulabilir. Bazı durumlarda radyolojik ve klinik olarak tipik görünüm varsa TB tedavisine başlanabilir ve tedavi yanıtı izlenir.

Kemik-eklem tüberkülozunda standart ilaç rejimi ile 9-12 ay tedavi önerilir. Komplikasyon varsa, vertebraların stabil duruşu bozulursa cerrahi gerekebilir.

Rutin cerrahi önerilmez. TB artritde sinovya sıvısı ve biyopsisi incelenebilir: lökosit 10.000-20.000 hücre/ml, glukoz <2,2 mmol/L, protein >25 g/L olarak bulunur (147).

7.4. TB MENENJİT

Serebral tüberkülozun subaraknoid boşluğa açılması ile ya da basilin kanla yayılımı sonucu gelişir. Kranial sinir felçleri olabilir. Beş yaş altı çocuklar ile HIV ile yaşayan bireyler risk altındadır. Kronik diye bilinse de olguların %50'sinde semptomlar 2 haftadan azdır. Tüberkülozlar ve damar tıkanmaları yerel nörolojik kayıplar ve nöbetlere yol açabilir. Tıkayıcı hidrosefali gelişebilir. Spastik ve flask parapleji, spinal meninks tutulumu ile olabilir. Hastalarda mortalite %20-40 ve iyileşenlerde >%50 kalıcı nörolojik hasar ve uzun dönem engellilik olabilir.

Semptomları; yavaş gelişen ya da aralıklı baş ağrısı, bilinçte azalma, ateş, kusma; giderek uyumda bozulma ve mental bozukluklardır. Yerel nörolojik bulgular ve nöbetler görülebilir. Sistemik semptomlar, subfebril ateş eşlik edebilir. Fizik muayenede, yerel nörolojik kayıplar saptanabilir. Ense sertliği, Kernig bulgusu pozitifliği (boyun fleksiyonu ağrılı), Brudzenski pozitifliği (boyun fleksiyona gelince dizlerde bükülme), kafa içi basınç artışı ile papil ödemi olabilir. Patolojik refleksler ortaya çıkabilir. Retinada tüberküller görülebilir.

TB menenjitin evreleri:

- I. Evre (Prodromal irritasyon): Nonspesifik bulgular; ateş, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, konuşma bozukluğu, konfüzyon, halsizlik ve iştahsızlık gözlenir.
- II. Evre (Kafa içi basınç artışı): Kuvvetli baş ağrısı, projektal kusma, epileptik nöbetler, Cheyne-Stokes solunumu görülür.
- III. Evre (Terminal evre-Paralizi ve koma): Rijidite, kas hipertoniisi ile opistotonus, kranial sinir felçleri görülür. Hemiparezi olabilir.

Tanıda BOS incelemesi yapılır. BOS, oda ısısında bekletilir, buzdolabına konmaz. BOS berrak ya da bulanık, BK: 500/mm³, önce PMNL, sonra lenfositler hakimdir. Protein artmıştır. Glukoz karakteristik olarak düşüktür. ARB sayısı düşüktür. Yayma pozitifliği: %5-37, kültür pozitifliği ise %40-80 oranında bulunur. Hızlı ve duyarlı bir kültür sistemine ihtiyaç vardır. BOS ADA değeri 6,5-11,4 U/L eşik değerinde %50-80 duyarlıdır (155). Bir meta analizde ADA duyarlılığı %89, özgüllük %91 bulunmuştur; TB menenjiti ortanca ADA 14,24 (13,95-14,53), TB menenjit olmayanlarda ortanca 7,92 (7,72-8,12) bulunmuştur (156). Moleküler testler hızlı sonuç verir ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BOS bulgularının normal olması hastalığı dışlamaz. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, TB menenjiti kuvvetle düşündürür. Kafa içinde tek ya da birden fazla tüberkülomlar olabilir.

Klinik şüphe yüksekse TB menenjit tedavisine hemen başlanır. Laboratuvar sonuçları beklenmez. Böylece mortalite ve komplikasyonlar azalır.

Tedavide standart rejim kullanılır; idamede HR kullanılır; 12 ay tedavi önerilir. Sistemik kortikosteroid verilmesi gerekir. Nörolojik bulgular varsa özellikle bazal yapışıklıklar nedeni ile hidrosefali geliştiğinde ventriküloperitoneal şant uygulaması gerekebilir. Optik-kiazmatik araknoidit durumlarında cerrahi gerekebilir (154).

7.5. GENİTO-ÜRİNER TB

Genellikle yaşlılarda olur, geç ortaya çıkar. Önce böbrek korteksinde görülür, böbrekten böbrek pelvisine, üretraya, mesaneye ve genital yola yayılır.

Semptomları: Dizüri, sık idrara çıkma, üreterde kolik (yan ağrısı) olabilir. Steril piyüri vardır. Hematüri olabilir. Erkeklerde ağrılı bir scrotum kitlesi, prostatit, orşit ya da epididimit olabilir. Kadında pelvik enflamatuvar hastalığı taklit eden semptomlar olabilir. Belde alt bölgede ağrı ve şişlik (soğuk apse ile) olabilir. En sık görülen komplikasyonları; üreter obstrüksiyonu ve hidronefrozdur. Üreter tıkanıklığını görmek için, tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında ultrasonografi (USG)/ürografi önerilir.

Tanıda idrar kültürü, en az 3 erken sabah idrarı gönderilir. Biriktirilmiş idrar önerilmez. Beklemiş idrarın alkali hale gelmesi nedeni ile laboratuvara hızla ulaştırılması gerekir. Yayma, kültür ve moleküler test birlikte %90 tanı koydurur.

Tedavide kısa süreli standart ilaç rejimi kullanılır. Üreter tıkanıklığı, harap olmuş böbreği çıkarma, büyük böbrek apsesini çıkarmada cerrahi gerekebilir. Tedavi yanıtı takibinde aylık idrar kültürleri önerilir.

Genital TB'de erkeklerde en sık epididim tutulur. Kadınlarda ise en sık fallop tüpleri tutulur ve bunu endometrium, overler ve serviks tutulumu izler. Seyrek olarak vajina ve vulva tutulur. Pelvik enflamatuvar hastalık, pelvik ağrı, menstrüel düzensizlikler, ağrılı menstruasyon, vajenden akıntı görülebilir. Ektopik gebelik ve infertiliteye neden olabilir.

Tanı için kitle lezyonundan biyopsi ve kültür alınır. Kadınlarda ise endometrium ya da servikal biyopsi örneklerinden; vajinal akıntı veya menstruasyon kanından bakteriyolojik ve histolojik inceleme yapılır.

Bakteriyolojik inceleme önemlidir. Bu amaçla alınan örnekler formole konulmaz, serum fizyolojik içinde tutulur.

Standart 6 aylık tedavi uygulanır (157).

7.6. MİLİYER TB

TB lezyonu içerisindeki veya çevresindeki kan damarlarının hasarlanması sonucu kana karışan TB basilinin kan yoluyla yayılması sonucu oluşur. Genellikle yeni enfeksiyon sonrası olur. En sık dalak, karaciğer, akciğerler tutulur. Kemik iliği, böbrekler, santral sinir sistemi, böbreküstü bezi ve periton tutulabilir.

Semptomlar akut ya da kronik olabilir. Ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık yanında akciğer semptomları da olabilir. Hepatosplenomegali eşlik edebilir.

Akciğer filminde yaygın, eşit büyüklükte, yuvarlak interstisyel nodüller tutulum görülür. Nodüllerin çapı başlangıçta 0,5 mm iken tedavi edilmezse 3 mm'ye kadar çıkabilir.

Pansitopeni olabilir. Genellikle ALT, AST 2-5 kat yüksektir. Fundoskopide: Koroidal tüberküller olabilir. Tedavi ile ALT, AST değerleri sıklıkla düşer.

Tanıda, balgam ya da bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında yayma ve kültür ile ARB saptanması önemlidir. Transbronşiyal biyopsi, tutulan organdan (beyin omurilik sıvısı, kemik iliği) alınan biyopsi örneklerinde bakteriyolojik ve histopatolojik incelemeler yapılır. Tanıda tipik klinik bulgular, radyolojik bulgular ve ateş, terleme varlığında tedaviye gecikmeden başlanması önerilir.

Standart 6 aylık tedavi önerilir. Çocuklar ve bağışıklığı baskılananlar (örneğin HIV/AIDS olanlar), tedaviye yavaş yanıt verenler ve ilaca dirençli TB olanlarda tedavi süresi uzatılabilir (157).

7.7. GASTRO-İNTESTİNAL TB

Yayma pozitif hastanın balgamını yutması ile ya da ilk enfeksiyonda yayılmış basillerin aktivasyonu ile gelişir. En sık ileo-çekal bölge tutulur.

Semptom ve bulguları ağız ya da anüste iyileşmeyen ülserler, yutma zorluğu (ösefagus tutulumu ile), karın ağrısı (peptik ülser benzeyen karın ağrısı mide ya da duodenum enfeksiyonu ile olabilir), malabsorbsiyon (ince barsak tutulumu ile), kronik diyare ya da hematokezya (kolon tutulumu ile), subakut obstrüksiyon, sağ iliak bölgede kitle olabilir. Sistemik TB semptomları görülür.

Tanıda baryumlu ince ve kalın barsak incelemesi, kolonoskopi, ince barsak mukozasının biyopsi örneklerinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemesi önemlidir.

Ayrırcı tanıda ileo-çekal Crohn hastalığı, çekum kanseri, apendiks apsesi, lenfoma, tubo-ovariyan apse düşünülmelidir.

Standart 6 aylık TB tedavisi uygulanır. Barsak tıkanıklığı, apse oluşumu, perforasyon durumunda cerrahi gerekebilir (147).

7.8. PERİTON TÜBERKÜLOZU VE TB ASİTİ

Enfekte balgamın yutulması ile bağırsaklara ulaşan basillerin bağırsaklarda oluşturduğu lezyonlar sonucu ülser ve fistüller gelişebilir. İnce barsak TB'den mezenterik lenf bezlerine yayılım ile periton TB ve TB asiti olabilir. Kanla yayılabilir.

Semptom ve bulguları genellikle yavaş gelişmekle birlikte, bazen akut da olabilir. Karın ağrısı, asit, abdomende mezenterik lenf bezlerinin yaptığı kitleler saptanabilir.

Komplikasyonları; kalın bağırsağa yapışan lenf bezleri barsak tıkanıklığı yapabilir. Barsak, mesane ve karın duvarı arasında fistüller olabilir.

Tanıda alınan asit sıvısı genellikle saman sarısıdır. Eksuda niteliğindedir ve beyaz küre sayısı ağırlıklı olarak lenfositlerden oluşmak üzere ml'de 300'den fazladır. Asit sıvısında ADA değeri tanıda kullanılabilir. ADA eşik değeri 39 alındığında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir (136). Ultrason, büyümüş mezenter ve retroperiton lenf bezlerini, asit sıvısını gösterebilir. Laparoskopi ile görerek biyopsi alınabilir. Tanıda zorlanılan olgularda laparotomi yapılabilir.

Ayrırcı tanıda kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği, hipoproteinemi, malignansi düşünülmelidir.

Standart 6 aylık TB tedavisi kullanılır. Komplikasyon gelişmesi durumunda cerrahi yapılabilir (147).

7.9. KARACİĞER TÜBERKÜLOZU

Miliyer TB sırasında tutulum olabilir. Tek ya da birçok TB apsesi ya da kitlesi görülebilir.

Fizik bulgularda yerel duyarlılık, hepatomegali, sarılık görülebilir.

Ultrason ya da BT ile hepatomegali, kitle görülebilir.

Tanıda karaciğer biyopsisi alınır, bakteriyolojik ve histopatolojik inceleme yapılır.

Tedavide standart 6 aylık tedavi uygulanır.

7.10. PERİKARD TÜBERKÜLOZU

Patogenezde hematojen yayılım önemlidir.

Göğüs ağrısı, dispne, öksürük, kalp atımı azaldığı için halsizlik, ayaklarda şişme, asit, karaciğer büyümesi ile sağ üst karın ağrısı görülür. Semptomlar hafif olabilir. Fizik muayenede, taşikardi, kan basıncı düşüklüğü, paradoks nabız, juguler venöz basınç artışı, apeks atımı palpe edilemeyebilir, kalp sesleri az duyulur. Perikard sürtünme sesi, sağ kalp yetmezliği bulguları olan hepatomegali, asit, ödem saptanabilir.

Akciğer filminde, geniş ve yuvarlak kalp görülür. EKG’de taşikardi, ST ve T değişiklikleri ve düşük voltaj QRS kompleksi olabilir. Ekokardiyogramda perikard sıvısı, visseral ve parietal plevra arasında fibriller görülebilir. Toraks BT ile perikard sıvısı ya da kalınlaşması görülebilir

Tanıda, perikardiyosentez ile bakteriyolojik incelemeler yapılabilir. Yayma genellikle negatiftir (%1 pozitif); kültür pozitifliği ise %25-60’dır. Perikard sıvısında ADA değeri tanıda yardımcıdır, 35-40 U/L eşik değer alınır (158). Bazı olgularda perikard biyopsisi ya da perikardiyektomi yapılabilir.

Ayrırcı tanıda malignansi, bakteriyel perikard ampiyemi, hipotiroidizm düşünülmelidir.

Tedavide, standart 6 aylık rejim uygulanır. TB tedavisi ile birlikte sistemik kortikosteroid tedavisi daha önce öneriliyordu (158). Plasebo kontrollü randomize büyük bir çalışmada 1.400 hastanın steroid tedavisinin, mortalite, kalp tamponadı ya da konstriktif perikardit açısından fark oluşturmadığı görülmüştür (122). ATS bu çalışmayı esas

arak perikard TB'de steroid tedavisini önermeme kararı almıştır (102). Bu rehberde, perikard TB'de sistemik steroidin bazı durumlarda kullanılması önerilmektedir: Fazla miktarda perikard sıvısı varlığında, erken konstrikşiyonun bulguları varsa, tamponad gelişıyorsa ya da benzer enflamatuvar yanıtın fazla olduğu durumlarda kullanılabilir. Kardiyak tamponad var ise, perikardiyosentez yapılır. Perikard sıkıştırması varsa cerrahi düşünülür.



8.

**İLACA DİRENÇLİ
TÜBERKÜLOZ**

8. İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ

RD/ÇİD/YİD-TB hastaları, TB kontrolünün önemli bir konusudur. Uzun süre balgam pozitifliğinin devam etmesi, bulaştırmanın da uzun sürmesine neden olur. İlaçları uzun süre kullanmak gereklidir ve bu tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri çok fazladır; bu nedenlerle hastaların takip dışı kalma oranı çok daha yüksektir. Bu hastalara erken tanı konulması, etkili ve doğru bir tedavi rejiminin başlanması ve uzun süreli tedavinin sürdürülüp tamamlanması büyük bir sorunlar bütünü oluşturur.

Ülkemizde ilaca dirençli TB hastaları 1990'lı yıllardan beri tedavi edilmektedir.

1. RD/ÇİD/YİD-TB hastasının tedavisi konusunda karar vermesi gereken kurumlar, ülkemizdeki göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastanelerinden, yetişkin TB referans hastanesi olarak yetkilendirilen Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa ve İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleridir. Ayrıca çocuk hastalar için de çocuk TB referans hastanesi olarak yetkilendirilen; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Şehir Hastanesidir.
 - Üniversiteler, göğüs dışı eğitim araştırma hastaneleri, göğüs hastaneleri, dispanserler ve diğer tüm kurumlar ve hekimler bu hastaları ilgili hastanelere göndermelidirler. Eğer hasta gönderilemeyecek durumdaysa, ilgili TB referans hastaneden rapor alınarak tedavi verilebilir; tedavinin takibi de birlikte yapılır.
 - Burada sayılan TB referans hastaneleri dışında üçüncü basamak sağlık kurumlarında RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi başlanması zorunlu ise tedaviye başlamadan RD/ÇİD/YİD-TB konusunda uzman yetişkinler için 4, çocuklar için 7 hastaneden birisinden konsültasyon yapılması gereklidir.

İlacı dirençli TB yönetimi de ulusal TB kontrol programı (UTP) çerçevesinde sistematik olarak ele alınır. UTP çerçevesinde ele almak; DGTS'nin ilaç direnci olan hastaları da kapsamasını, tanı ve takipte kültür sonuçlarının kullanılmasını, ilaç duyarlılık testlerinin uygulanmasını, ilacı dirençli TB'den şüphelenilen hastaların ilgili merkezlerden birine sevkini ve bu merkezlerde tedavi kararlarının verilmesini, ikinci seçenek TB ilaçlarının, ücretsiz, düzenli teminini ve dağıtımını, ilaç direnci olan hastaların program çerçevesinde gözetimli tedavisini, bu hastaların kayıt ve değerlendirmesini içermektedir.

Ülkemizde ikinci seçenek TB ilaçları Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz sağlanmaktadır. Bu ilaçlar, tanı konulan her bir hasta için, talep eden VSD'ye TB DB tarafından bireysel dozlarda gönderilmektedir.

TB tedavisindeki temel ilkeler ilacı dirençli TB hastalarında da geçerlidir. En önemli konu, kür sağlayıcı ve nüks gelişmeyecek bir tedavi rejimi uygulamaktır. Hastalara en hızlı yöntemle tanı konulmalıdır. Tedaviyi gözetimli olarak sürdürmek ve hastayı düzenli izleyip tedavisini tamamlamak dirençli hasta tedavisinde daha önemlidir. Bunun için tedaviye başlayan, tıbbi kararları veren ve hasta takiplerini yapan ilgili uzman hastane ile verem savaşı dispenseri ve il sağlık müdürlüğü sıkı bir iş birliği yapmalıdır.

Bu hastaların daha uzun süreler bulaştırıcı olduklarından ya da genel durumları izin vermediğinden işe dönmeleri zaman almaktadır; bu da ekonomik sıkıntılara neden olmaktadır. Ayrıca, uzun süreli tedavi süresince takiplerini yapan hastaneye gidip gelmeleri nedeniyle hastanın ve ailesinin sosyal ve ekonomik desteğe ihtiyacı vardır.

- Herhangi bir TB hastasında kür sağlayacak ve nüks gelişmeyecek tedavi rejimi oluşturmak konusunda şüphe varsa, hastaya zarar vermemek için dirençli TB tedavisi yapan uzmanlaşmış bir merkeze sevk etmek en uygun davranıştır. Sevk edilemeyecek durumda olan ya da başka bir kurumda tedavisi zorunlu olan hastalarda, dirençli TB tedavisi yapan bir merkezden konsültasyon yapılmalıdır. Hastanın iyileşmesi, kür sağlanması için son şansı olan tedavi ilaçlarına direnç gelişmesi önlenmelidir.
- **Dirençli TB hastalarının tedavilerinin mutlaka gözetimli olarak yürütülmesi gereklidir.** İkinci seçenek ilaçlar kullanılıyorsa, günde iki seferde ilaçlar içirildiğinden, günde iki kez DGT uygulanmalıdır. Bu hastada DGT'yi uygulamak VSD'nin en önemli işlerindedir. Her hastayı, DGT yapacak bir kişiyle ilişkilendirmek ve onun DGT yapmasını sağlamak başarıda önemli olabilir. Bunun için, bu hastaların tedavisine başlayan ve kontrollerini yapan kurumlar ile ilgili dispanserler arasında çok sıkı bir iş birliği gereklidir.

İLAÇ DİRENCİ GELİŞİMİ MEKANİZMASI VE TANIMLARI

İlaç direnci, TB basilinin genetik mutasyonları sonucu oluşur. Doğada, bu mutasyonlar son derece düşük oranda ortaya çıkar. Tedavide yapılan hatalar nedeniyle bu mutasyonlar, klinikte anlamlı oranlara ulaşır. Tedavideki hatalar, standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması, yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları, düzensiz ilaç kullanımı, iyileşmeyen hastada rejime ilaç ekleme, düşük doz ilaç kullanımı ya da hastanın gastrointestinal emilim sorunları klinik olarak dirençli TB'nin ortaya çıkmasına neden olur.

Dirençli TB hastaları da basili bulaştırmaktadır; basiller dirençli olduğu için bu basili alıp enfekte olanlarda ilaca dirençli basille enfeksiyon olurken, hastalananlarda da ilaca dirençli TB görülmektedir. Bu nedenle dirençli TB, sadece o hastanın sorunu olmayıp aynı zamanda toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur. Yeni ilaçların kullanıma girmesi ile dirençli TB tanımlarında değişiklikler olmuştur. Güncel bilgiler ışığında ilaca dirençli TB olgu tanımları tablo 19'da yer almaktadır (159,160).

Tablo 19. TB ilaç Direnci İle İlgili Tanımlar

İlaça dirençli olgu	Birinci seçenek ilaçlardan en az birine dirençli basille hastalanmış olgu.
Yeni olgularda ilaç direnci	Yeni olguda, yani daha önce TB ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci.
Tedavi almış olgularda ilaç direnci	Hastanın daha önce bir aydan uzun süre kullanmış olduğu ilaca karşı saptanan dirençtir (Tedaviden önce duyarlılık testi yapılmamışsa, bu ilaç direncinin en baştan mı var olduğu, yoksa tedavi sırasında mı geliştiği bilinemez)
İzoniyazid direnci	Hastada izoniyazide direnç olmasıdır.
Rifampisin direnci (RD)	RİF, TB tedavisinin en önemli ilacıdır; direnç gelişince tedavisi zorluk göstermektedir. Son yıllarda sadece RD saptayan moleküler testler yaygın olarak kullanılmaktadır.
Çok ilaca direnç (ÇİD) (İngilizce’de “multidrug resistance: MDR”)	Hem İNH’ye hem de RİF’e direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.
Ön-yaygın ilaç direnci (Ön-YİD) (İngilizce’de “pre-extensively drug resistance: Pre-XDR”)	RD’ye ek olarak, bir kinolona direnç olmasıdır.
Yaygın ilaç direnci (YİD) (İngilizce’de “extensively drug resistance: XDR”)	Önceki tanım: ÇİD + bir kinolon + bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır. Yeni tanım: RD + kinolon + bedakuilin ya da linezolid direnci olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.

İLAÇ DİRENCİNDEN ŞÜPHELENMEK VE SEVK

RD/ÇİD/YİD-TB'den şüphelenilmesi gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Önceden tedavi görmüş olgu (tedavi başarısızlığından gelen olgularda ilaç direnci en yüksektir; nüks ve takip dışı kalıp dönen olgular da direnç şüphesi ile sevk edilir/hızlı R direnci çalışılır).
2. İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle Rusya, Ukrayna, Moldova, Azerbaycan, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan gibi eski Sovyetler Birliği Ülkeleri; Çin, bazı Afrika ve Asya Ülkeleri gibi)
3. Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması
4. Düzensiz tedavi almış hasta
5. Önceden tedavi görmüş bir hasta ile temas öyküsü olması
6. Tedavinin üçüncü ayının sonunda hala yayma pozitif hasta
7. Tedavi sırasında hastanın iyileşmediğine karar verilmesi

RD/ÇİD/YİD-TB şüphesi ya da tanısı olan hastalar, TB referans hastanelerine sevk edilir. Bu merkezler, TB hastalarını değerlendirmede, doğru tedavi rejimini belirlemede, bu hastaların izleminde, yan etkilerle baş etmede bilgi ve deneyime sahiptirler. Ayrıca, bu merkezlerin yetkin TB laboratuvarları, hastaları uzun süre yatırma ve cerrahi uygulama olanakları vardır.

Sevk işlemi:

1. VSD hekimi tarafından referans hastaneye bilgi verilir. Randevu alınarak sevk tarihi belirlenir.
2. Hastanın bakteriyolojik durumuna göre sevk aracı belirlenir. Halen ARB pozitif ise ambulansla sevk edilmelidir.
3. VSD hekimi tarafından hastanın ikinci basamaktaki doktoru (göğüs hastalıkları, enfeksiyon ya da pediatri uzmanı) aranır ve sevk için gerekli bilgiler verilir. Bu bilginin içerisinde hastanın T.C. kimlik numarası, sevk nedeni, sevk tarihi ve doktor adı yer

alır. VSD hekimi ve/veya ikinci basamakta hastayı takip eden hekim tarafından hastanın ambulans ile nakil edilmesi için “nakil formu” doldurularak 112’ye fakslanır. Ayrıca sevk edilirken hastanın hastanedeki tüm sonuçları ve kısa epikrizi hazırlanarak ambulans ile iletilmelidir. VSD hekimi tarafından 112 aranarak bilgi verilir. Referans hastanedeki doktorun telefonu, adı ile hangi amaçla sevk edileceği bilgileri paylaşılır.

4. Hastanın nakil işlemleri esnasında 112 personeli için gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri de anlatılır. Bulaştırıcı hastaya cerrahi maske, personel ve sağlıklı kişilere solunum maskesi takılır.
5. Hastaya bilgi verilir. Hastanede yatıyor ise, belirtilen tarih ve saatte hastaneden alınarak, evinde ise, evinden 112 ile alınarak sevki sağlanır. Hastanın nakil esnasında cerrahi maske takması önerilir. Hastaya valfli maske takılması yanlıştır.
6. Hastanın VSD’deki dosyasının fotokopisi, laboratuvar sonuçları ve sevk nedenini içeren epikrizi hazırlanarak, hastanedeki epikrizi ile birlikte referans hastaneye hasta ile birlikte gönderilir.

TÜBERKÜLOZ REFERANS HASTANESİNDE YAPILACAKLAR

RD/ÇİD-TB şüphesi ile sevk edilen hasta, Tüberküloz Referans Hastanesine yatırılır. Zorunlu nedenler varsa, hastanın tedavisi ayakta da başlanabilir. Uygulanacak tedaviye Tüberküloz Referans Hastanesinde karar verilir. Hastayı değerlendirme şu şekilde yapılır:

- **Önceki tedavi ve bakteriyoloji öyküsü:** Hastadan ve kayıtlarından (VSD, hastane ve diğer kurumlardaki); önceki tedavi öyküsü, kullandığı ilaçlar ve süreleri, tedavi sırasındaki klinik, radyolojik ve bakteriyolojik seyri, kültür sonuçları, ilaç duyarlılık test sonuçları, düzenli ilaç içip içmediği (öykü, ilaç verilme tarihleri ve DGT formları incelenerek) öğrenilir ve kaydedilir.
- **Kaynak olgu:** Kaynak olgu varsa, onun da kayıtları elde edilir; İDT sonuçları, tedavi öyküsü, klinik-radyolojik-bakteriyolojik seyri ve tedavi sonuçları öğrenilir ve kaydedilir.

- **Klinik:** Hastanın ayrıntılı klinik öyküsü, öz ve soy geçmişi, fizik muayenesi, vital bulguları, boy ve kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedilir. Hastaların tedavisine başlarken, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kan biyokimyası (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolitleri), idrar tetkikleri, akciğer iki yönlü filmi alınır. Tiroit fonksiyonları, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, odyogramı, HbA1c tetkiki istenir. HIV, hepatit belirteçleri, doğurgan çağıdaki kadın hastada gebelik testi istenir.
- **Konsültasyonlar:** Psikolog, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı konsültasyonu istenir. Hastalarda ciddi yan etkiler olabileceğinden bu değerlendirmeler asgari gerekli unsurlardır. Gerekirse hastanın bulgularına göre ek tetkikler ve konsültasyonlar yapılır. Kayıt tutulur.
- **Mikrobiyolojik tetkikler:**
 - o Hastaya hızlı moleküler test ile R ya da HR direnci çalışılır. Bunun sonucu ile hızla uygun tedavi başlanır.
 - o R direnci varsa, moleküler yöntemle kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır.
 - o Katı ve sıvı besiyerlerine yapılan ekimlerde üreyen kültür örneğinde TB – TDM ayrımı test edilir.
 - o Fenotipik İDT ile HRSE direnci çalışılır.
 - o R direnci varsa fenotipik İDT ile ikinci seçenek TB ilaçlarına ve Z'ye duyarlılık testi de yapılır.

Birinci seçenek ilaçlara duyarlılık testinin tedavi başlangıcında her hastaya yapılması idealdir. Hasta yönetimindeki yeri yanında, İDT, ülkede uygulanan TB kontrol programının değerlendirilmesi ve ilaç direnç sürveyansı için de gereklidir. Başlangıçta İDT yapılmış olsun ya da olmasın, hastada 3 ay sonra kültür pozitifliği saptanırsa bu kültürden de İDT yapılır.

Hastanın sevk nedenine göre yapılacaklar konusunda öneriler:

1. RD/ÇİD-TB saptanarak gelmiş hastada:
 - a. ÇİD-TB tedavisine hemen başlanır.
 - b. Moleküler yöntemle R ya da HR direnci, kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır.
 - c. Kinolon ve parenteral ilaçlardan en az birine direnç varsa uzun süreli; ikisi de duyarlı ise kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilir.
 - d. Hastada fenotipik İDT sonuçları çıkınca tedavi uygun şekilde düzenlenir.
2. Aşağıdaki gruplarda yapılacaklar ortakır:
 - Tedavi başarısızlığı, nüks, takip dışı kalıp dönen olgu olması,
 - İlaç direnci yüksek yerde belirli bir süre bulunmuş olması (özellikle Rusya, Ukrayna, Moldova, Azerbaycan, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan gibi eski Sovyetler Birliği Ülkeleri; Çin, bazı Afrika ve Asya Ülkeleri gibi),
 - Dirençli TB olan bir hasta ile temas öyküsü olması,
 - Düzensiz tedavi almış olması,
 - Önceden tedavi görmüş aktif bir hasta ile temas öyküsü olması durumlarında:
 - a. Önceki İDT sonuçları değerlendirilir, hasta ile birlikte bu bilgi gelmemişse öğrenilir. R/HR direnci moleküler yöntemle çalışılır.
 - b. R direnci varsa ÇİD-TB tedavisine başlanır. İlaç direnci yoksa HRZE, bir ya da daha fazla ilaç direnci varsa uygun tedavi başlanır.
 - c. R direnci varsa moleküler yöntemle kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır. Kinolon ve parenteral ilaçlardan en az birine direnç varsa uzun süreli; ikisi de duyarlı ise kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilir.
 - d. Hastada fenotipik İDT sonuçları çıkınca tedavi uygun şekilde düzenlenir.

3. Tedavinin üçüncü ayında ve sonrasında yayma pozitifliği ile gelen hastada üç olasılık söz konusudur: İlaçlarını düzenli içmemiş olabilir; yayma pozitif, kültür negatif olabilir ve gerçekten ilaç direnci olduğundan tedavi başarısız olabilir. Bu hastada:
 - a. İlaçlarını düzenli içip içmediği öykü ile ve DGT formu da incelenerek değerlendirilir.
 - b. Önceki İDT sonuçları değerlendirilir, hasta ile birlikte gelmemişse öğrenilir. R/HR direnci moleküler yöntemle çalışılır.
 - c. R direnci varsa ÇİD-TB tedavisine başlanır. İlaç direnci yoksa HRZE, bir ya da daha fazla ilaç direnci varsa uygun tedavi başlanır.
 - d. R direnci varsa, moleküler yöntemle kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır. Kinolon ve parenteral ilaçlardan en az birine direnç varsa uzun süreli; ikisi de duyarlı ise kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilir.
 - e. Hastada fenotipik İDT sonuçları çıkınca tedavi uygun şekilde düzenlenir.
 - f. İlaçlara duyarlı ve yayma pozitif, kültür negatif olan hastada kültürlerle takip yapılır. Klinik ve radyolojik iyileşmesi varsa, aynı tedavi sürdürülerek kültür sonuçları beklenir.
4. Klinik kötüleşme nedeniyle sevk edilen hasta [Klinik kötüleşme, tedavi altında TB semptomlarında artış, özellikle kilo kaybı, ateşin devam etmesi, sedimentasyon yüksekliği, radyolojik bulgulara kötüleşme, laboratuvar bulgularında katabolik durumu gösterir bulguların olması (albümin düşmesi, aneminin artması, başlangıçta yüksek olan trombosit düzeyinin düşmemesi) ile kendini gösterir]. TB tedavisinde klinik iyileşme beklenir. **Klinik iyileşme yerine kötüleşme olması önemlidir. Hastanın zarar görmemesi için gecikmeden uygun tedavi kararı verilmelidir.** Bu hastalarda paradoks reaksiyon olup olmadığı da değerlendirilmelidir.
 - a. Klinik kötüleşmeyi açıklayan başka bir hastalık saptanırsa onun tedavisi yapılır.

- b. Klinik, radyolojik olarak değerlendirilir. Başka hastalığı olup olmadığı araştırılır. Üç kez balgam yayma ve kültürü istenir.
- c. Paradoks reaksiyon olup olmadığı değerlendirilir.
- d. Önceki İDT sonuçları varsa değerlendirilir.
- e. Hastadan R/HR moleküler duyarlılık testi istenir.
- f. Klinik kötüleşme TB'ye bağlı ise moleküler yolla R/HR direnci saptanırsa ÇİD-TB tedavisi başlanır. Fenotipik İDT sonucu beklenir ve sonucuna göre uygun tedavi yeniden düzenlenir.
- g. Moleküler İDT ile HR duyarlı ise, tedaviye devam edilir ve ayda 2-3 kez alınan yayma ve kültür ile yakın takip yapılır.

TB ilaçları arasında çapraz direnç:

- SM direnci, AMK direncine yol açmaz.
- Bir kinolona direnç geliştiğinde diğer bütün kinolonlara direnç vardır, fakat bu çapraz direnç tam olmayabilir. Ofloksasine dirençli bazı suşlar moksifloksasine duyarlı olabilir.
- RİF dirençli suşların yaklaşık %80'i RBT'ye de dirençlidir. RBT dirençlilerin tümü RİF dirençlidir.
- Düşük düzey İNH direnci varken ETO ile çapraz direnç olabilir.

RD DIŞI İLAÇ DİRENCİ DURUMLARINDA TEDAVİ

- S direnci, E direnci ya da SE direnci varlığında (HRZ duyarlı ise) 2 ay HRZ ve 4 ay HR tedavisi yeterlidir.
- Tek H direnci ya da HS direnci
 - o Tedaviye HRZE ile başlanır ve idamede HRE kullanılır ve tedavi süresi 9 aya tamamlanır.
 - o Tedavinin başlangıcında yüksek düzeyde İNH direnci (katG direnci) varsa 6 ay REZ+MOKS tedavisi kullanılabilir.

Aşağıdaki direnç durumlarında hasta Tüberküloz Referans Hastanesi'ne danışılır. Amaç, yeterli bir rejim oluşturmaktır. Bunun için değerlendirme yapılır.

- HE, HZ, EZ, HEZ, HEZS, Z direnci

RD/ÇİD/YİD-TB TEDAVİSİ

RD/ÇİD-TB saptanan hastalarda majör ilaçlarla tedavi yapılmaz. RD/ÇİD-TB saptandığı zaman, birinci seçenek ilaçlarla TB tedavisi sonlandırılır ve ikinci seçenek ilaçlarla tedaviye başlanır. Moleküler ve fenotipik yeni ilaç duyarlılık sonuçları çıkınca tedavi rejimi yenilenir.

RD saptanmış hastada kinolon ve parenteral ilaç direnci moleküler yöntemle hızla çalışılır. Kinolon ya da parenteral ilaç gruplarından birine direnç varsa uzun süreli tedavi rejimi; ikisi de duyarlı ise kısa süreli tedavi rejimi uygulanır.

Son yıllarda çok sayıda yeni tedavi rejimi, özellikle yeni ilaçları da kapsayan bileşimlerle çalışılmış ve yeni tedavi rejimlerinin çok etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 20). Özellikle BPaL ve BPaLM rejimi yeni çığır açmıştır. Çünkü 6 aylık tedavi rejimi ile yüksek tedavi başarısı elde edilmiştir (160, 161). DSÖ'nün dirençli TB rehberinde bu rejimle birlikte 9 aylık ve uzun süreli rejimler de önerilmiştir (162). DSÖ tarafından önerilen (163) ve henüz DSÖ rehberinde yer almayan 6 aylık tedavi rejimi, yeni yapılan çalışmalara dayanmıştır (164, 165).

DSÖ, BDK ve DLM içeren ÇİD-TB tedavi rejimlerinin her yaştan çocuk için kullanılabileceğini onaylamıştır. Pa kullanımıyla ilgili çocuklarda henüz yeterli etkinlik ve güvenlik verisi bulunmamaktadır.

Tablo 20. RD/ÇİD/YİD-TB Tedavisinde DSÖ'nün Önerdiği Rejimler

<p>DSÖ'nün önerdiği, rehberde yer alan rejimler, sırasıyla şunlardır:</p> <ol style="list-style-type: none">1. BPaLM/BPaL tedavisi, 6 ay oral.2. Dokuz aylık kısa süreli oral rejim (4 ay BEHZK LEV/MOKSETO / 5 ay LEV/MOKS KEZ)3. Uzun süreli oral rejim uygulanır. (Yeterli sayıda ilaç bulunamazsa parenteral ilaç kullanımı da zorunlu olmaktadır).
<p>DSÖ'nün önerdiği henüz rehberde yer almayan 6 aylık rejim:</p> <ol style="list-style-type: none">4. BDL LEV K rejimi, 6 ay süreyle (Bedakuilin, delamanid, linezolid (600 mg), levofloksasin, klofazimin)
<p>Modifiye 9 aylık rejimler, DSÖ önerdi, rehberde henüz yer almıyor:</p> <ol style="list-style-type: none">5. BLMZ (Bedakuilin, Linezolid, Moksifloksasin; Pirazinamid)6. BL LEV KZ (Bedakuilin, Linezolid, Levofloksasin, Klofazamin, Pirazinamid)7. BDL LEV Z (Bedakuilin, Delamanid, Linezolid, Levofloksasin, Pirazinamid)

Tablo 20'de yer alan rejimlerin ayrıntıları aşağıda sunulmuştur (160, 162, 163).

1. BPaLM/BPaL rejimi verilecek kişiler:

- **RD/ÇİD-TB ve YİD-TB hastalarında** İlk seçenek rejim
- Daha önce BDK, Pa ve LNZ ile (>1 ay) tedavi edilmemiş RD/ÇİD TB olan ≥ 14 yaşındaki hastalar.
- Kinolon direnci gösterilmiş hastada (pre-YİD-TB hastada) bu rejim kullanılır.
- Kinolonlara İDT kuvvetle önerilir, fakat, İDT tedaviye başlamayı geciktirmemelidir. Kinolonlara İDT yapılamıyorsa da BPaLM kullanılabilir.
- Eğer İDT duyarlılığı gösterirse, 1 ay ya da daha uzun süre B, Pa, L kullanmışlarda da kullanılabilir.
- TB menenjit, orteortiküler ya da dissemine TB'de kullanılmaz.

- Gebelikte ve emzirmede pretomanidin güvenilirliği konusunda kanıt yetersizdir.
- Moksifloksasin olmadan da (BPAL) kullanılabilir (6-9 ay). Kinolon direnci gösterilmişse ya da yüksek olasılıklı ise, kinolonlu tedavi başarısız olmuşsa, kinolon dirençli hastanın temaslı ise, kinolon direnci prevalansı yüksek yerden gelmişse BPAL kullanılması uygundur.
- HIV durumu önemli değildir.

BPALM rejiminde ilaçlar ve dozları. Bu ilaçlar 6 ay süreyle verilir.

- BDK (100 mg tb) 400 mg/gün 2 hafta sonra 200 mg haftada 3 gün
Ya da 200 mg/gün 8 hafta sonra günlük 100 mg
- PTM (200 mg tb) 200 mg, günde tek doz
- LNZ (600 mg tb) 600 mg, günde tek doz (toksikitede 9 hafta sonrası 1-2 hafta ara ve 300 mg)
- MOKS (400 mg tb) 400 mg, günde tek doz

2. Dokuz aylık kısa süreli oral rejim, ikinci seçenek rejimdir.

- 4 ay BEHZK LEV/MOKSETO/5 ay LEV/MOKS KEZ (4 ay bedakuilin, etambutol, izoniyazid, pirazinamid, klofazimin, levofloksasin/moksifloksasin, etiyonamid ve 5 ay levofloksasin/moksifloksasin, klofazimin, etambutol, pirazinamid) Başlangıç dönemi 4 aydan 6 aya uzatılabilir. ETO yerine 2 ay LNZ günlük 600 mg kullanılabilir.
- Linezolid 2 ay (600 mg), 4 aylık etiyonamide alternatif olarak kullanılabilir.
- İkinci grup tedavi ilaçlarını (BDK dahil) kullanmamış olmalı.
- Kinolon direnci olmamalı.
- Yaygın akciğer TB ya da ciddi akciğer dışı TB olmamalı.
- Kinolon direncini dışlamak için hızlı İDT gerekir.

- BDK, KLF, ETO ya da LNZ direnci olmamalıdır. Rejimdeki ilaçları ve kinolonu 1 aydan uzun kullanmamış olmalıdır. Kullandı ise İDT ile duyarlı oldukları gösterilmelidir.
- Bütün yaş gruplarında kullanılabilir.
- LNZ içeren rejim, gebe kadınlarda kullanılabilir.
- HIV durumu önemli değildir.
- Gebelerde LNZ içeren 9 aylık rejim kullanılabilir (ETO yerine).

3. Uzun süreli oral rejim, üçüncü seçenektir.

- Tablo 21'daki ilaçların sıralamasına göre tedavi rejimi belirlenir.
- Etkili en az 5 ilaçla tedaviye başlanır. 4-6 ay başlangıç dönemi ve kültür negatifliği sonrası 15-18 ay tedavi verilir.
- Kısa süreli iki rejim başarısızsa ya da uygun değilse.
- YİD-TB hastalarında.
- Mevcut önerilere göre bireyselleştirilmiş.

4. BDLK LEV rejimi, henüz DSÖ rehberine girmemiş, fakat DSÖ'nün önerdiği rejimdir.

- (Bedakuilin, delamanid, linezolid (600 mg), klofazimin, levofloksasin).
- 6 ay süreyle uygulanır.
- Daha önce >1 ay BDK, DLM, LNZ maruziyetin olmaması.
- Çocuklar ve ergenler kullanılabilir.
- Hamile ve emziren kadınlar da kullanılabilir.
- RD-TB tanısı sırasında bilinmeyen florokinolon direnci durumunda gecikmeden BDLK LEVKLF başlatılabilir (florokinolon direnç sonuçları alınamıyorsa hem levofloksasin hem de klofazimin ile devam edilebilir).
- BDL LEV, florokinolon duyarlı TB'de verilir
- BDLK, florokinolon dirençli TB'de verilir.

Modifiye 9 aylık rejimler, DSÖ rehberinde yer almaz fakat DSÖ tarafından önerilmiştir.

5. BLMZ (Bedakuilin, Linezolid, Moksifloksasin; Pirazinamid).
6. BL LEV KZ (Bedakuilin, Linezolid, Levofloksasin, Klofazamin, Pirazinami).
7. BDL LEV Z (Bedakuilin, Delamanid, Linezolid, Levofloksasin, Pirazinamid).
 - 18 aylık uzun süreli rejimlerin yerine tercih edilir.
 - Bedakuilin, Delamanid ve Linezolid >1 ay maruziyet olmaması.
 - Hızlı florokinolon direnç testi ile florokinolon direnci dışlanmış vakalar.
 - Bu rejimlerin arasından, BLMZ rejimi, BL LEVKLF Z rejimine göre önerilir.
 - BL LEV KLF Z rejimi, BDL LEV Z rejimine tercih edilir.

Uzun süreli rejimde ilaçların belirlenmesi

Kısa süreli tedavi rejimi verilemezse uzun süreli rejim başlanır. Bu tedavi rejiminde:

- Hastanın tedavi öyküsü, ilaç duyarlılık testi sonuçları, kaynak olgu varsa onun ilaç duyarlılık testi sonuçları, yaşadığı yerdeki ilaç direnci durumu göz önüne alınarak her olgu için bireysel tedavi rejimi planlanır. Kullanılacak ilaçlar Tablo 21’de DSÖ önerilerine göre sıralanmıştır.
- ÇİD-TB hastasının rejiminde bir parenteral ve bir kinolon olmak üzere en az 5 aktif ilaç yer alır (ilaç duyarlılık testinde duyarlı olan ve daha önce kullanmadığı ilaçlar **aktif ilaç** olarak kabul edilirken, daha önce kullandığı fakat İDT’de duyarlı bulunan ilaçlar **aktivitesi şüpheli ilaç** olarak değerlendirilir. Hem dirençli hem de daha önce kullanmış olduğu ilaçlar **inaktif ilaç** olarak kabul edilir). “Dirençli TB tedavisinde ilaçların gruplandırılması” başlığı altında yer alan 5 grup ilaçtan tedavi rejimi belirlenir.

Tablo 21’de dirençli TB tedavi ilaçlarının gruplandırılması yer almaktadır. Çapraz ilaç direnci dikkate alınmalıdır. İlaç dozları hastanın kilosuna göre ayarlanır. Tedavinin başlangıç ve idame dönemleri Tablo 22’de belirtilmiştir.

Tablo 21. Dirençli TB Tedavisinde Kullanılan İlaçların Gruplandırılması

DSÖ tarafından TB ilaçları 3 gruba ayrılarak, uzun süreli ÇİD-TB tedavisi için öneriler belirtilmiştir.

Grup A. (3 ilaç da kullanılır)

Levofloksasin/Moksifloksasin, Bedakuilin, Linezolid

Grup B. (birini ya da ikisini de ekleyin)

Klofazimin, Sikloserin/terizidon

Grup C. (A ve B Grup ilaçlar kullanılmadığında tedavi rejimini tamamlamada eklenebilir)

Etambutol, Delamanid, pirazinamid, İmipenem-cilastatin ya da meropenem, Amikasin (ya da streptomisin), etyonamid/protियोnamid, PAS

Tablo 22. Uzun süreli ÇİD-TB Tedavisinin Evreleri

	Süre	Özellikler
Başlangıç dönemi	En az 4 ay süresince balgam kültürleri sürekli negatif olana kadar	<ul style="list-style-type: none"> • Yan etkilerin yakın takibi • En azından beş ilaç kullanılmalı • Oral ilaçlar yetersizse parenteral ilaç içerebilir
İdame dönemi	Kültür negatifleştikten sonra 18 ay daha tedavi sürdürülerek toplam süre belirlenir	<ul style="list-style-type: none"> • Daha az yan etki • Genellikle sadece oral ilaçlar

Dirençli hastada **balgam konversiyonu** tanımı, en az 30 gün aralarla alınmış iki grup balgamın kültürleri negatif saptandığında ilk negatifliğin olduğu tarih olarak belirtilir.

DİRENÇLİ TB İLAÇLARININ YAN ETKİLERİ

Dirençli TB tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri çoktur ve çeşitlidir (Tablo 23). (bk. s. 290, Ek 4: TB ilaçları bölümü).

Tablo 23. İkinci Seçenek TB İlaç Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri (bk. s. 290, Ek 4: TB ilaçları bölümü).

İlaç	Normal erişkinde günlük doz	Önerilen düzenli izlem	Yan etkiler
Amikasin (AMK) Streptomisin (SM)	15 mg/kg, (maksimum 1gr) (AMK: İV, SM: İM)	Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler	İşitme, vestibüler ve böbrek toksisitesi. Mümkünse gebelikte kullanılmaz
Bedakuilin (BDK, B)	400 mg/gün 2 hafta sonra 200 mg haftada 3 gün Ya da 200 mg/gün 8 hafta sonra günlük 100 mg	EKG, karaciğer enzimleri, semptomlar	QT uzaması, göğüs ağrısı, hepatotoksisite (ALT, AST artışı), bulantı, kusma, diyare, amilaz artışı, artralji, miyalji, baş dönmesi, deri döküntüsü
Delamanid (DLM, D)	200 mg/gün, 2'ye bölünerek	EKG	QT uzaması, çarpıntı, bulantı, kusma, baş dönmesi
Etyonamid (ETO) Protionamid (PTO)	15-20 mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Karaciğer enzimleri, glukoz, TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık, hepatotoksisite, nörotoksisite, endokrin etkiler, hipoglisemi. Gebelikte kullanılmaz
Klofazimin (KLF, K)	100-300 mg, (tek dozda)	Maküler pigment değişiklikleri, semptomlar	Cilt renk değişimi, iktiyozis, iştah kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, periferik nöropati, nadir oküler değişiklikler

Levofloksasin (LEV)	500-1000 mg (1 dozda) (<5 yaş, 15-20 mg/kg, iki dozda; ≥5 yaş 10 mg/kg, bir dozda)	Karaciğer enzimleri, semptomlar	Gastro-intestinal rahatsızlık, baş ağrısı, anksiyete, titremeler. Gebe kadınlarda kullanmayın.
Linezolid (LNZ, L)	600 mg (tek dozda) (toksikite olursa 2 aydan sora 1-2 hafta ara verilir ve 300 mg/gün)	Tam kan sayımı	Miyelosupresyon (anemi, lökopeni, trombositopeni), periferik nöropati, optik nöropati
Moksifloksasin (MOKS)	400 mg (1 dozda)	Karaciğer enzimleri, semptomlar	Gastro-intestinal rahatsızlık, baş ağrısı, anksiyete, titremeler. Gebe kadınlarda kullanmayın.
Para-amino salisilik asit (PAS)	150mg/kg, (2-4 dozda) (maksimum 12gr)	Karaciğer enzimleri, elektrolitler, TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipokalemi, hipotiroidizm. Aspirin alerjisi varsa kaçının.
Pretomanid (Pa, PTM)	200 mg, günde tek doz	Yakınmalar	Mide yanması, geğirme, deride kızarıklık, göğüs ağrısı, sivilceler
Rifabutin (RBT)	5 mg/kg (300 mg) (tek dozda)	Karaciğer enzimleri, tam kan sayımı	Karaciğere toksisite, uveit, trombositopeni, nötropeni, ilaç etkileşimleri
Sikloserin (CYC), Terizidon (TRD)	15-20mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Mental durum	Epilepsili, mental yetmezlikli hastalarda ya da alkolizmde kullanmayın. Piridoksin eklenir.

CERRAHİ TEDAVİ:

- ÇİD-TB tedavisinde tıbbi tedaviye ek olarak cerrahi tedavi yardımcı olabilir. Cerrahi sadece tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı zorunlu durumlarda düşünülür.
- Cerrahi müdahale için, hastalığın yerel olması, lezyonun operasyonla çıkarılabilecek olması ve tahribatın boyutu hasta seçiminde kullanılır. Tedavi rejiminin zayıf olduğu ve nüks ya da başarısızlık olasılığı yüksek olan hastalarda cerrahi olanakları zorlanır.
- Solunum kapasitesinin cerrahi sonrasında yeterli olması gerekir. Bu amaçla, toraks bilgisayarlı tomografisi, solunum fonksiyon testi (SFT) ve gerekirse cerrahi sonrası 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi (FEV1) belirlemede perfüzyon sintigrafisi yapılır. Kardiyopulmoner egzersiz testleri ile hastanın egzersiz kapasitesi ölçülebilir.
- Cerrahi tedavide bakteriyolojik yük minimuma indiği zaman, genellikle tedavinin 3-4. ayları tercih edilir.
- ÇİD-TB cerrahisini, ÇİD-TB cerrahisinde uzman bir ekibin yapması gerekir.
- Cerrahi işlemde parsiyel akciğer rezeksiyonu (lobektomi ya da kama rezeksiyonu) tercih edilir. Cerrahi sonrası, tıbbi tedavi sürdürülür.

BULAŞTIRICILIĞIN SONA ERMESİ

RD/ÇİD/YİD TB hastalarında bulaştırıcılığın sona erdiğine, düzenli tedavi almış ve semptomlarında azalma olan hastada farklı günlerde alınmış 3 örneğin kültürünün negatif olması ile karar verilir.

HASTANIN TABURCULUĞU

RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi başlanan hastaya, hastaneden taburcu edildiği gün 10 günlük ilacı verilir. Verilen bu ilaçlar, her içim için ayrı poşetlerde hazırlanır. Sabah ve akşam poşetleri ayrı ayrı hazırlanır ve etiketlenir. Hastanın kullanacağı ilaçlar için ilaç kullanımını bildirir rapor

verilir. TB DB tarafından temin edilen ilaçlar için, hastaya verilen raporda “bu ilaçlar, Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilir” ifadesi eklenir.

Hastane çıkışı özetinde, yapılan tetkikler, ilaç duyarlılık testi, tedavi kararı, hastanın yaşadığı sorunlar, tedavi ile ilgili karşılaşılan zorluklar, VSD’de kullanılacağı ilaçlar ve kontrole gelmesi gereken tarih yazılır.

Hastanın taburculuk bildirimini yapılır. Bu bildirim TB hastalarının rutin bildirim yanında TB DB’ye de yapılır.

KONTROLLER

Kontroller, hastanın kullandığı rejime göre yapılır. Genellikle aylık kontrol önerilir.

- Kontrollerde hastanın ilaçlarını düzenli içip içmediği ve yan etkileri özellikle sorulur; kaydedilir.
- Başlangıç dönemindeki aylık kontrollerde, klinik, radyolojik ve bakteriyolojik değerlendirme yapılır: 2-3 balgam yayma ve kültürü, akciğer filmi, hemogram, biyokimya, ESH, tiroit fonksiyon testleri, parenteral ilaç kullanılıyorsa odyometri tetkikleri yapılır. Tedavi uyumu, yan etki, semptom sorgulaması, kilo ölçümü ve fizik muayenesi yapılır. Bulgular kaydedilir. Kilo artışı ilaç doz ayarı gerektirirse yapılır.
- İdame dönemindeki kontrollerde odyometri dışındakiler yapılır.
- Kontrollerde gerekirse hasta kısa ya da uzun süreli yatırılabilir.
- Yan etkiler, ilaçlara tahammülsüzlük, ilaç eksikliği ya da başka nedenle ilaç değişikliği gerekirse, yeni ilaç bileşiminin kür sağlayacak ve nüksü önleyecek bir özellikte olması gereklidir.
- Taburculukta ve kontrollerde, hastane tarafından yazılan çıkış özeti ve hekim notlarında kontrol süresi veya tarihleri yazılır. Bu tarihlerde hastanın kontrole gitmesini VSD hekimi sağlar.
- Hastanın kontrole gidiş ve dönüşünde karşılıklı yazılı iletişim gereklidir. Kontrole gönderen dispanser, yazdığı notta, hastanın ilaç içme düzenini, yaşanan sorunları, yapılan laboratuvar tetkiklerini ve hastaneden yanıt beklediği soruları belirtir.

Hastane ise özet olarak kontrol sonuçlarını, önerdiği tedaviyi, takipte dikkat edilmesini önerdiği konuları, VSD'den sorulan sorulara yanıtları, kontrole gelmesini uygun gördüğü tarihi yazılı olarak belirtir.

- Hastanın kontrole gidip gelmesi için gereken harcamalar için destek sağlanmaya çalışılır.

TEDAVİNİN SÜRDÜRÜLMESİNDE VSD'NİN GÖREVLERİ:

- Hastaneden gelenler de dahil hasta bilgilerinin kaydı,
 - o Yeni tedavi başlanmış hastanın kaydı yapılır. Tedavi sürerken başlangıç ilaç direnci nedeniyle yeni tedaviye geçilmişse, başlangıç olgu tanımı sürdürülür; ilaç direnci tedavi sırasında alınan balgamda saptanırsa ya da ilk tedavinin 5 ayında yayma pozitifse “tedavi başarısızlığı” olarak kaydedilir.
- Hastanın ilaçlarının temini:
 - o Hastaneden taburcu edilirken hastaya 10 günlük ilaç hastaneden verilir. VSD'ye geldiği gün ise devamı talep edilir. İlaç talebinde, hastanenin düzenlediği ilaç kullanım raporu ve buna uygun dozları içeren bir aylık reçete düzenlenir. Talep, TB DB'ye hem resmi yazı hem de mail ile gönderilir. Gelen ilaçlar, sabah ve akşam dozu olarak günlük poşetlerde hazırlanır. DGT uygulayıcısı ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilir.
- DGT'nin sıkı bir şekilde yapılması,
- Sosyal, ekonomik ve psikolojik destek sağlanması,
- Hastanın yan etki olunca bunu hemen belirleyip tedavisini yapmak ya da sevk etmek,
- Aylık semptom ve yan etki sorgulaması ile balgam tetkiki yapılması,
- Hastayı hastaneye sevk ederken, tedavi uyumu, yan etkiler ve diğer sorunları yazılı olarak hastaneye bildirmesi,
- Hastaneden talep edilen tıbbi işlemlere destek sağlanması.

ÇİD-TB TEMASLILARI

ÇİD-TB hastaları bulaştırıcı olduğu için temaslıları hızla belirlenmeli ve temaslı muayeneleri en kısa sürede yapılmalıdır. Aktif hastalık saptanan temaslılarda hızlı moleküler ilaç duyarlılık testi yapılmalı ve uygun tedavi verilmelidir (166).

DSÖ tarafından iki prospektif randomize kontrollü çalışmaya dayanarak 2024 yılında yeni koruyucu tedavi önerilmiştir. RD ya da ÇİD TB temaslılarına, **levofloksasin**, 6 ay süreyle, günlük uygulanır. Dozu: günlük olarak, <30 kg çocuklarda 15-20 mg/kg; ≥30 kg çocuklarda ve erişkinlerde 750-1.000 mg'dır. Günlük maksimum doz 1.500 mg'dır (26, 35, 36).

Levofloksasin kullanılamazsa moksifloksasin kullanılabilir. ÇİD TB tedavisinde bu iki ilacın etkinliği benzerdir (167). Koruyucu tedavi alsın almasın bütün temaslıların 2 yıl düzenli aralıklarla (3., 6., 12., 24. aylarda) izlenmesi önerilir (168).

HASTA UYUMUNUN SAĞLANMASI:

- Başarılı bir tedavi için hastanın beslenme durumu değerlendirilir ve gerektiğinde desteklenir.
- Hastaya ve ailesine sosyal, ekonomik ve psikolojik destek sağlanır.
 - o Özellikle ekonomik kayıplarını ve kontrollere gidip gelmeleri için yapılan harcamaları sağlamak önemlidir.
 - o Hasta ve ailesi, verem hastalığı, uzun süreli tedavi ve DGT uygulamaları nedeniyle ev çevresinde, okulda, işyerinde ve diğer ortamlarda dışlanabilir, küçümsenebilir. Bu durum hesaba katılmalı ve daha ilk günden itibaren DGT uygulamasında ve hasta ile ilişkilerde dikkatli olunmalıdır. Sosyal sorunlarına yardımcı olunur.
- Hastanın her doz ilacı DGT ile verilir. İlaçlar günde en az 2 seferde içirilir. İlaçların tümü DGT ile içirilir.
- Hastanede servis hemşiresi DGT yapar.
- Hastaneden taburcu olan hastanın DGT gözetmeni ilgili VSD tarafından belirlenir. DGT günde 2 kez uygulanır. DGT uygulaması

düzenli denetlenir. Hastaneden taburcu olan RD/ÇİD/YİD-TB tedavisindeki hastanın VSD'ye geldiği zaman DGT'si kendisi ile birlikte planlanır. DGT'nin günde iki kez yapılması önerilir. Bunun için hastaya uygun olan yer ve zaman belirlenir. **DGT'yi bir sağlık çalışanının yapması esastır.** Sağlık çalışanı dışındaki kişilerin (aile bireyleri de dahil) DGT yapması son tercih olmalıdır. RD/ÇİD/YİD-TB tedavisinin uygulanmasında, her ilaç içimi için bir kayıt sistemi gereklidir. DGT gözetmeni, her doz ilacı içirdikten sonra kendisi ve hasta bu kayda imza atmalıdır. Hastanın ilacını içtiği, içemediği ya da hastanın bulunmadığı not edilir.

- Hastada yan etkiler uyumu etkiler. Bu nedenle yakından takibi ve etkili müdahale gereklidir.
- Hastanın ilacını içmesinde hiçbir aksamaya izin verilmemelidir. Her doz ilacı içmesi sağlanmalıdır. Bir doz ilaç içirilemediği zaman, durum il sağlık müdürlüğüne bildirilir. İl, ilçe sağlık müdürlüğü ve ilde yardımcı olabilecek diğer kişi ve kurumların yardımı ile hasta bulunur ve ilaçları içirilir. Hasta 3 gün içinde bulunamazsa, sağlık müdürlüğü il hıfzıssıhha kurulunu toplayarak karar alır; emniyet güçlerinin yardımı ile hasta bulunur. Yeniden DGT ile tedavisi sürdürülür.

TAKİP DIŞI KALAN YA DA TEDAVİYİ REDDEDEN RD/ÇİD/YİD-TB HASTASINDA YAPILACAKLAR

RD/ÇİD/YİD-TB tedavisinde ülkemizde takip dışı kalma oranları yüksektir. RD/ÇİD/YİD-TB kontrolü konusundaki en önemli sorun budur. Hastalara düzenli ve sıkı DGT uygulaması bu bakımdan gereklidir. DGT uygulanan hastanın takip dışı kalması, tedaviyi reddetmesi ya da bilgi vermeden ayrılıp kaybolması durumunda hastanın acilen bulunması ve yeniden tedaviye başlanması gereklidir. Bu durum, acil bir durumdur.

Tedavi uyumsuzluğuna neden olabilecek yan etkiler; ekonomik, sosyal, ruhsal ve diğer nedenler öğrenilir ve çözümlenir. Bu konu, RD/ÇİD/YİD-TB hastasında hayati önemdedir. Verem savaşı dispanseri hekimi, il sağlık müdürlüğü ile birlikte çalışır.

Hastanın bulunması için telefonları aranır; aile bireylerinden, hastayı tanıyan diğer kişilerden yardım istenir.

Bütün çabalara karşın takip dışı kalan ya da ilaçlarını içmeyi reddeden hastalar için hastayı takip eden hekim ve TB İl Koordinatörü tarafından, İl Sağlık Müdürlüğüne başvuru yapılarak ilgili mevzuat (bk. s. 346, Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ve Türk Medeni Kanunu) çerçevesinde yasal süreç başlatılmalıdır.

RD/ÇİD/YİD-TB HASTASININ TEDAVİSİNİN TAMAMLANMASI VE TANIMLAR

RD/ÇİD/YİD-TB tedavisinin tamamlanmasında: 6, 9, 18-24 aylık tedavilerin sonlandırılmasına tedaviye başlayan hastanenin ilgili uzmanı karar verir. Tedavinin bitirildiği ilgili VSD'ye ve TB DB'ye bildirilir.

Tedavi sonlandırılırken, tüberküloz tedavisi sonuç tanımları kullanılır (bk. s. 105, Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar). İlaça duyarlı ve ilaca dirençli tüberkülozda aynı tanımlar kullanılmaktadır.

RD/ÇİD/YİD-TB KONTROLÜ İÇİN TB DB BİRİMİ

TB DB'de RD/ÇİD/YİD-TB ile ilgili bir "dirençli TB birimi" oluşturulur. Sağlık Bakanlığı TB DB "dirençli TB birimi" tarafından yapılması gerekenler aşağıda sıralanmıştır:

- Dirençli TB merkezine sevk edilen RD/ÇİD/YİD TB hastaları bu birime bildirilir.
- Hastanede RD/ÇİD/YİD TB için tedavi başlanınca bu birime bildirilir.
- Hastaneden RD/ÇİD/YİD TB hastası taburcu olunca, ilgili VSD'ye ulaşılan bildirim yanında TB DB'deki bu birime bildirilir.
- Ülkedeki TB laboratuvarlarının ilaç duyarlılık testi sonuçlarını izler. Bu sonuçlar ile RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi verilen hastaların özelliklerini karşılaştırır.
- Bu bildirimlerin ve izlemlerin kaydını yapar. Bunun için bilgisayar ortamında ya da defter ile:
 - o RD/ÇİD/YİD-TB şüpheli sevklerin kaydedildiği bir kayıt sistemi,

- o Tanısı konulan (tedavi başlanan) hastanın kaydedildiği ve tedavisi sonlanana kadar takip edildiği bir form ve bir kayıt sistemi,
- o TB ilaçlarının ikmali ile ilgili kayıt formu. Hasta için gönderilen ilaçlar, hastaya ait ilaçlardan iade edilenler kaydedilir.
- Hastaların düzenli ilaç içip içmediklerini izler. Tedaviyi terk eden ya da uyumsuz hastalar ile mücadelede VSD ve il sağlık müdürlüklerine yardımcı olur. Dirençli TB tedavisi gören hastaların ekonomik açıdan desteklenmesi için bir sistem kurulması ve sürdürülmesini sağlar.
- Hasta bilgilerinin düzenli takibini ve analizlerini yapar.



9.

**ÇOCUKLUK ÇAĞI
TÜBERKÜLOZU**

9. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZU

Çocuklar TB basilini genellikle erişkin TB'li olgulardan aldıkları için, çocukluk çağındaki TB sorunu, erişkinlerdeki TB kontrol programlarının etkinliğinin en önemli göstergelerinden birisidir.

Ülkemizde çocukluk çağı tüberkülozu hastalarında Sağlık Bakanlığı'na bağlı şu hastaneler Referans Hastane olarak görevlendirilmiştir: **Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, İzmir Şehir Hastanesi.**

Çocuk TB'de 3 ana evre bulunur: Temas, enfeksiyon ve hastalık (Tablo 24) (169, 170).

TEMAS, ENFEKSİYON, HASTALIK

Temas:

- Çocuğun, genellikle erişkin ya da ergen akciğer TB'li bir olgu ile temasıdır.
- Temas genellikle ev içinde olmakla birlikte, okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da olabilir (169-171) (bk. s. 215, Bölüm 13: Temaslı Muayenesi, Risk Gruplarına Yaklaşım ve Taramalar).
- Temas aşamasında, tüberkülin deri testi (TDT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur.
- Kişi *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettikten sonra TDT pozitifleşirse bu ortalama 8 (2-12) haftada gerçekleşir.

Enfeksiyon:

- Basiller inhale edildikten sonra akciğerdeki primer odakta çoğalır ve bölgesel lenfatik sistem yolu ile primer odağın direne olduğu en yakın lenf bezlerine ve lenfo-hematojen yolla organ ve dokulara taşınırlar.

- Bu olaylar genellikle subklinik düzeydedir.
- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun başlaması ile lezyon kazeöz bir karakter kazanır ve sınırlı hale gelir. Kazeöz lezyonların çoğu genellikle 6 aylık bir süre sonunda kalsifiye hale gelirler. TB basilleri bu sınırlı odaklarda yıllarca canlı kalabilir (169-172).
- TB enfeksiyonu, tüberkülin deri testi (TDT), tüberküloz deri testi (TBDT) ya da interferon gama salınım testinin (IGST) pozitif olması ile anlaşılır.
- Bu olaylar genellikle subklinik düzeydedir. Enfekte çocukta hastalığa ait belirti ve bulgu yoktur. Akciğer grafileri normaldir veya akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon görünümü olabilir.
- Enfekte çocuklar bulaştırıcı değildir.
- Enfekte çocuklar en sık ilk 2 yılda olmak üzere ileride hastalanma riski taşırlar (169, 170, 173).

Hastalık:

- *M. tuberculosis*'e bağlı enfeksiyon sınırlandırılmazsa hastalık ortaya çıkar.
- Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder. Buna karşı oluşan bağışıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyona alanına hem de lenf bezlerinde büyüme olur.
- Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda ilk 5 yaşta temas sonrası enfeksiyon varsa hastalanma riski yüksektir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir. Bağışıklığı baskılanmamış çocuklarda primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski, konuyla ilgili yapılmış çalışmaların derlemesinin yapıldığı bir yayında (172) sunulan verilere göre Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 24. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evrelerin Özellikleri ve Tedavi

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
TDT	Negatif	Pozitif	Pozitif (%50-85)
İGST	Negatif	Pozitif	Pozitif (%60-85)
Akciğer grafisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Klinik bulgular	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır***
Koruyucu ilaç tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gereklidir

* Enfeksiyonda akciğer grafisinde veya BT’de, lenf nodu veya parankimde kalsifikasyonlar görülebilir.

** Akciğer dışı TB’li çocuklarda akciğer grafisi normal olabilir.

*** Bazı akciğer TB’li çocuklarda fizik muayene normal iken, akciğer grafisinde bulgu olabilir.

Tablo 25. Enfekte Çocuğun Yaşına Göre Hastalanma Riski (Bağımsızlık Baskılanmamışlarda) (50).

	Primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski	Akciğer TB	Miliyer veya menenjit TB
0-12 ay	%50	%30-40	%10-20
1-2 yaş	%20-25	%10-20	%2-5
2-5 yaş	%5	%5	<%0,5
5-10 yaş	%2	%2	<%0,5
>10 yaş	%10-20	%10-20	<%0,5

- Başta malnütrisyon olmak üzere hücresel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar (diyabet, kronik böbrek yetmezliği), kortikosteroidler veya diğer bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile tedavi ve vitamin D yetersizliği gibi faktörler TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme veya TB’nin reaktivasyon riskini artırır (21, 174, 175).

- Kültür pozitif akciğer TB de TDT pozitiflik oranları %75-85, klinik tanı konulmuş olgularda ise TDT pozitiflik oranları %50-70 arasında bulunmuştur (176).
- Kültür pozitif akciğer TB de İGST pozitiflik oranları %80-85, klinik tanı konulmuş olgularda ise İGST pozitiflik oranları %60-80 arasında bulunmuştur (176).

ÇOCUKLARDA TB HASTALIĞI TANISI

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da TB hastalığının kesin tanısı mikrobiyolojik olarak basilin gösterilmesi ile konulmaktadır. Basilin gösterildiği durumlarda tanı “bakteriyolojik tanı”, gösterilemediği durumlarda ise “klinik tanı” adını almaktadır. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda basilin gösterilme oranları oldukça düşüktür. Basilin gösterilemediği durumlarda çocuğun bulaştırıcı TB hastası ile temas hikayesi, klinik ve radyolojik bulguları, TDT/İGST pozitifliği gibi veriler bir arada değerlendirilerek tanı konulur (169, 170,177).

Bulaştırıcı tüberkülozlu birey ile temas öyküsü

- Çocukluk çağı TB tanısının en önemli bileşenlerindedir. Özellikle mikrobiyolojik olarak basilin gösterilemediği durumlarda önemi daha da artmaktadır.
- Çocuklarda kaynak olgu çoğunlukla ev içi temastır.
- Okul, kreş, yurt gibi birlikte ve uzun süre zaman geçirilen yerlerden de bulaşma olabilir.
- Bulaştırıcı TB hastası ile temaslı her çocuk mutlaka aktif hastalık açısından fizik muayene, klinik sorgulama ve akciğer grafisi çekilerek değerlendirilmeli, temasla birlikte ilave bulgusu olanlardan mutlaka mikrobiyolojik örnekleme yapılmalıdır.
- Değerlendirmeler sonucunda aktif TB hastalığı tespit edilenlere hastalık tedavisi verilirken, hastalık tespit edilmeyen temaslı tüm çocuklara koruyucu tedavi verilmelidir (bk. s. 173, Çocuklarda TB Koruyucu İlaç Tedavisi).

Klinik Bulgular

- Akciğer TB olan bebekler (0-12 ay) ve ergenlerde belirti ve bulgular daha yüksek oranda görülür. Diğer çocuklarda klinik bulguların görülme oranı daha düşüktür (169, 170, 178).
- Uygulanan tedavilere dirençli, nedeni açıklanamayan ve 2-3 haftadan uzun süren öksürük sık görülen belirtilerdendir.
- Uygulanan tedavilere dirençli ve nedeni açıklanamayan ateş görülebilir.
- Kilo kaybı ya da kilo alamama önemli bulgulardan biridir.
- Gece terlemesi, iştahsızlık ve azalmış aktivite gibi sistemik yakınmalar daha az görülür.
- Süt çocuklarında; açıklanamayan hepatosplenomegali, sepsis benzeri durum, neonatal pnömoni, kilo almada zorluk ve gelişme geriliği gibi ilave bulgular olabilir.
- Paratrakeal lenf bezlerinin büyümesi sonucu bronşial obstruksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hisilti (wheezing) veya solunum seslerinde azalma, belirgin solunum sıkıntısı gibi bulgular klinik tabloya eşlik edebilir.
- Çocuklarda lenfo-hematojen yayılım sık olduğundan akciğer dışı organların tutulumu fazla görülür ve bunlara ait klinik bulgular eşlik edebilir.
- Akciğer dışı organ TB olguları arasında en sık lenf bezi TB görülür.

Radyolojik Bulgular

- Çocukluk çağı TB'de en sık radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur (179, 180).
- Çocuklarda akciğerdeki primer odağın yerleştiği yere göre paratrakeal, hiler veya subkarinal lenf bezlerinde büyüme görülebilir.
- Çocuklarda lenf bezi büyümesi önemli bir radyolojik bulgu olduğu için yan akciğer grafilere mutlaka çekilmelidir.

- Bazı çocuklarda özellikle bebeklerde, bölgesel lenf bezleri ilgili oldukları bronşu tam veya kısmen tıkayacak kadar büyüyebilir. Bronşun tam veya kısmen tıkanması lobar, segmental atelektazi veya hiperaerasyona neden olabilir.
- Bazı olgularda plevral ve perikardial efüzyon görülebilir.
- Primer odağın ilerlemesi sonucunda bronkopnömonik görünüm, lobar pnömoni, apse, çoklu bölgesel akciğer nodülleri, budanmış ağaç görüntüsü, miliyer TB olanlarda miliyer görünüm saptanabilir.
- Bazı vakalarda ilave bronş duvarının hasarı ile kazeöz materyal bronş içerisine akarak bronşu tıkayabilir (endobronşiyal TB) (181).
- Ergenlerde erişkin tipi TB'nin tipik radyolojik görünümü olan üst zonlarda infiltrasyon ve kavitasyon görünümü saptanabilir.
- Tedavi ile hastaların üçte ikisinde parankimal odak radyolojik sekel bırakmadan iyileşirken, üçte birinde radyolojik olarak fibrozis, kalsifikasyon, bronşektaziler gibi sekeller kalır. Tedavi sonrasında çocukların %20-50'sinde kalsifikasyonlar görülebilir. (179).
- Tedaviyle radyolojik düzelme olguların %40'ında 6 ayda, %30'unda 1 yılda olur. Geri kalanında daha uzun sürede olur (182).
- Bazı olgularda klinik düzelme olmasına karşın, tam radyolojik düzelme olmaması tedavi süresinin uzatılması için bir neden değildir.
- Akciğer bilgisayarlı tomografileri akciğer grafisinin tanıda yetersiz kaldığı ve tanı güçlüğü olan olgularda kullanılmalıdır.

Tüberkülin Deri Testi (TDT), Tüberküloz Deri Testi (TBDT) ve İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST):

- TDT, TBDT ve İGST TB basili ile enfekte olduğunu gösteren testler olup TB hastalığı tanısının bir parçası olarak kullanılabilirler.

TDT, TBDT ya da İGST'nin tek başına pozitiflikleri aktif hastalık tanısını koydurmaz (183-185).

- BCG'nin zorunlu aşilar içinde bulunduğu ülkemizde TDT:
 - BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklarda 10 mm ve üzerindeki,
 - BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm ve üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilir.
 - Bağışıklığı baskılayan hastalıklar ve durumlarda BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın TDT 5 mm ve üzeri değerler pozitif kabul edilir (18, 186).
 - ✓ İki haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpressif ilaç kullanımında,
 - ✓ Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda: Malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar, vb.
- İGST'ler *M.tuberculosis* antijenleri (ESAT-6, CFP-10) ile duyarlı hale gelmiş kişilerde oluşan interferon gama yanıtını ölçen testlerdir. İGST, TDT' ne alternatif olarak kullanılabilir.
- Hem TDT hem de İGST'nin yalancı pozitif ve yalancı negatif olduğu durumlar vardır. TDT'nin negatif olduğu durumlarda sıklıkla İGST de yalancı negatif sonuç verir.
- Şu anda kullanılmakta olan iki İGST vardır; QuantiFERON-TB Plus (QFT Plus) ve TSPOT. TB. İki testin birbirlerinden belirgin bir farkı yoktur (ayrıntılı bilgi için bk. s. 24).
- Çocuklarda yapılan çalışmalarda 5 yaş altında, özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda İGST'lerde belirsiz/tanımlanamayan (indetermine) sonuçların daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- Çocuklarda yapılan çalışmalarda 5 yaş altında, özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda İGST'lerde belirsiz/tanımlanamayan

(indeterminate) sonuçların daha yüksek olduğu bulunmuştur (187). Bu nedenle İGST'lerin bu yaş grubunda ilk seçenek olarak kullanılması tercih edilmez.

- Çalışmalardan elde edilen temel sonuçlardan birisi; BCG aşısı yapılan ve TB insidansının düşük olduğu toplumlarda, İGST'lerin TDT'ye göre özgüllüğünün daha yüksek olmasıdır (188). İGST'lerin TBE'de daha yüksek özgüllük göstermelerine karşın, TDT pozitif, İGST negatif hastaların tedavi edilip, edilmeme kararında çocuğun temas durumu, klinik özellikleri, risk durumu göz önüne alınmalıdır.
- Çocuklarda İGST ve TDT'nin TB tanısındaki duyarlılığı açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda ise kanıtlanmış TB'li olan çocuklarda, aralarında fark olmadığı gösterilmiştir (189). İGST ve TDT'lerin birlikte kullanılmasının duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir.
- Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda, İGST'lerin TDT'ye göre daha üstün olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu grup çocuklarda duyarlılığı artırmak için her iki test birlikte kullanılabilir.

Sonuç olarak çocukluk çağı TB hastalığı tanısı genellikle uygun semptomlar, temas öyküsü, TDT /İGST pozitifliği ve uygun radyolojik bulguların varlığına dayanır.

Mikrobiyoloji

- Çocuklarda görülen primer akciğer TB'de basil sayısı azdır, bu nedenle mikrobiyolojik yöntemlerin tanıya katkıları sınırlıdır (182).
- Çocuklar ancak 8-10 yaşından sonra iyi bir balgam örneği verebilirler.
- Balgam örneği veremeyen çocuklarda açlık mide suyu (AMS) örnekleri gece boyunca yutulan balgamın alınması amacıyla toplanır (bk. s. 269, Ek 3: Tüberkülozun Mikrobiyolojik Tanısı).
- Akciğer TB'li çocuklarda 3 gün üst üste alınan AMS örneklerinde, direk mikroskopide basil gösterme olasılığı %5-10, kültürde basil üretme olasılığı %30-40'dır (190, 191).

- Balgam indüksiyonu ile elde edilen balgam örnekleri veya bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri mikrobiyolojik inceleme için kullanılabilir (192).
- Bronkoalveolar lavaj örneklerinin, AMS örneklerine göre kültür pozitifliği açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Çocuklarda Sadece BAL alma amaçlı ya da rutin olarak bronkoskopi yapılması önerilmez. Klinik gereklilik halinde (Tedaviye dirençli klinik ve radyolojik bulgular ile ilave tedavi vermeyi gerektirecek hava yolu tutulumunu gösteren lokalize havalanma artışı- atelektazi vb durumlar) bronkoskopi yapılabilir ve çalışmalarda BAL örnekleme ile AMS'nin birlikte kullanımının basil gösterilme oranlarını artırdığı gösterilmiştir (193).
- Alınan örnekler direk yayma, moleküler teknikler ve TB kültürü için kullanılır.
- Moleküler testin çocuk TB'sinde TB düşünüldüğü durumda tanı ve rifampisin direnci saptanması için alınan örneklerde imkân varsa öncelikle kullanılması ve bunun yaygınlığının sağlanması önerilir (194).
- Çocuklarda balgam, nazofaringeal aspirat, açlık mide suyu ve gaitada moleküler test ile TB araştırılabilir.

ÇOCUKLARDA TB KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ

- Koruyucu tedavi, bulaştırıcı hasta teması olup aktif hastalık saptanmayan ya da TB enfeksiyonu saptanan çocuklara verilir.
- Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dır.
- Başlangıçta pozitif olan TDT koruyucu tedavi sonrası genellikle pozitif kalır. Bu nedenle tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez (106, 178, 195, 196).

Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları, TDT ve İGST kullanım önerileri

Bulaştırıcı TB hastası ile temaslı çocuklarda ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak TDT yapılır (TDT ile İGST'nin

temaslı taramasında birbirine üstünlüğü gösterilememiştir). **Araştırmalar sonucunda aktif hastalık tespit edilemeyen tüm çocuklara TB profilaksisi verilir.** TDT istenmesinin ana amacı hastalık tanısında destekleyici olmasından kaynaklanmaktadır. Erişkin AC TB hastası ile temaslı çocuklarda TDT ile aynı anda ya da TDT sonrası İGST istenmesine gerek yoktur.

- Erişkin AC TB hastası ile teması olmayan, başka bir sebepten istenen TDT pozitif olan ve aktif TB hastalığı tespit edilemeyen çocuklarda koruyucu tedavi aşağıdaki durumlarda verilir.
 - 5 yaş ve altında tüm çocuklara,
 - 5 yaş üstü BCG aşısı olmayanlara,
 - 5 yaş üstünde ve BCG aşısı olanlarda, İGST pozitif ya da yapılamamışlara koruyucu tedavi verilir. İGST negatif saptananlara koruyucu tedavi verilmeden izlenebilir.
- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda (Kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon, tedavi almakta olan onkoloji hastaları, primer ve sekonder immun yetmezlik hastaları) ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak önce TDT istenir.
 - TDT 5 mm ve üzerinde ise pozitif kabul edilir, aktif hastalık araştırılır, aktif hastalık bulunamayanlara profilaksi 9 ay süre ile verilir
 - TDT 5 mm altı bulunanlarda TDT'nin yalancı negatifliğini ortadan kaldırmak amacı ile İGST istenebilir, İGST de negatif bulunursa profilaksi verilmez, hasta yakın takip edilir. İGST pozitif bulunursa aktif hastalık araştırılır, aktif hastalık bulunamazsa profilaksi verilir.
- TB'li anneden doğan bebeklere (bebekte TB hastalığı tespit edilmediyse) koruyucu ilaç tedavisi verilir.
- TDT konversiyonu olan hastalara koruyucu ilaç tedavisi verilir (TDT konversiyonu: Arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT de en az 6 mm artış olması ve pozitifleşmesi ya da TDT de tek başına 10 mm artış olmasıdır).
- TNF alfa blokeri kullanacak hastalarda TDT veya İGST başlangıç ve izlem testi olarak kullanılabilir (bk. s. 17, TBE Tanısı).

Bunların yanında TDT ve İGST'nin aktif hastalık gösterilmesindeki rollerine ait tam ve yeterli veri olmasa da erişkin TB hastası ile temas olmayan fakat semptom ve radyolojik bulguları ile TB hastalığından şüphelenilip araştırılan çocuklarda ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak önce TDT istenir. TDT pozitifse, ilaveten İGST istemeye gerek yoktur. TDT negatif hastalarda tanının güçlendirilmesinin gerekli olduğu durumlarda İGST istenebilir. İGST ya da TDT pozitifliği aktif hastalık tanısını tek başına koydurmaz. Diğer bileşenlerle birlikte tanıda yardımcı olarak kullanılabilir (bk. s. 168, Çocuklarda TB Hastalığı Tanısı) (Tablo 26).

Yukarıdaki maddeler göz önüne alındığında İGST uygulamasının ülkemizde erişilebilir, uygulanabilir, SUT geri ödemesinde belirli uzmanlık alanlarınca istenebilen ve ödenebilen bir duruma getirilmesi önerilir.

Tablo 26. Çocuklarda TDT, TDBT ve İGST Kullanımı

2 yaş altı çocuklar	TDT önerilir (İGST, TDBT yapılabilir)
2 yaş üstü BCG aşıları çocuklar	İGST, TDBT önerilir
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 yaş üstü deri testi sonucunu okutmak için gelme olasılığı düşük çocuklar ➤ TDT kontrendike olan çocuklar 	İGST önerilir
İGST sonucu belirsiz/geçersiz ise	TDBT, TDT yapılır (İGST tekrarlanabilir)
Başlangıç TDT veya İGST negatif ve <ul style="list-style-type: none"> ➤ TB hastalığı için yüksek şüphe varsa ➤ Hastalığın ilerleme riski ve kötü prognoz söz konusu ise 	Yapılmamış olan test yapılır.
Başlangıç TDT pozitif ve <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 yaş üstü çocuklarda ➤ Tanıyı desteklemek için ek bulguya ihtiyaç varsa ➤ TB dışı mikobakteri hastalığından şüpheleniliyorsa 	TDBT, İGST önerilir.

Çocuklarda koruyucu tedavi öncesi tarama

- Öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile TB hastalığından şüphelenilirse bakteriyolojik olarak TB hastalığının araştırılması gerekir.
- Hastalık durumunda standart tedavi rejimi verilir, koruma tedavisi verilmez.
- Hastalık yoksa koruma tedavisi endikasyonu olan çocuklara, koruma tedavisi başlanır.
- Çocuğun önceden TB tedavisi veya koruma tedavisi alıp almadığı ve süresi sorgulanır.
- Önceden koruma tedavisi alan bir çocuğun yeniden teması yoksa koruma tedavisi alması gerekmez.
- Önceden TB profilaksisi almış bir çocuk, yeniden aktif bulaştırıcı bir hasta ile temas ederse, çocukta yine aktif hastalık olup olmadığı araştırılır, çocukta aktif hastalık bulunamazsa yeniden profilaksi verilir.
- Profilaksi başlama endikasyonu varsa bu tedavinin yol açabileceği yan etkilere zemin hazırlayacak hastalıklar sorgulanır. Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri bakılması önerilir. Örneğin ağır karaciğer hastalığı olanlar, daha önce İNH'ye bağlı karaciğer hastalığı geçirenler, ağır alerjik reaksiyonları olan hastalarda İNH kullanılmamalıdır (bk. s. 82, Yan Etkilere Yaklaşım).

Çocuklarda koruma tedavisi:

- Koruma tedavisinde İNH (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9 aydır.
- Kaynak olgu İNH dirençli ise RİF 4 ay süreyle (günlük 15 mg/kg, maksimum 600 mg) verilir.
- İzoniazid ya da RİF tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır.
- Bağışıklık yetmezliği kanıtı olan çocuklarda, koruyucu tedavi

iki ilaçla (HR), çocuk göğüs ya da çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının önerisine göre süre belirlenir.

- Koruma tedavisinde diğer öneriler aşağıda belirtilmiştir.
 - o İNH+RİF 3 ay
 - o RPT + İNH, 12 doz, haftada bir 3 ay uygulama: 2 yaşın üstündeki çocuklarda önerilir. RPZ dozu vücut ağırlığına göre 10-14 kg: 300 mg, 14,1-25 kg: 450 mg, 25,1-32 kg: 600 mg, 32,1-49,9 kg: 750 mg ve ≥50 kg: 900 mg olarak önerilir.
 - o RPT 1 ay günlük doz uygulama: 13 yaş ve üzerindeki çocuklara önerilir. Dozu vücut ağırlığına göre <35 kg: 300 mg, 35-45 kg: 450 mg, >45 kg: 600 mg. 1 ay boyunca her gün önerilir.
- ÇİD-TB hastasının temaslı çocuklarda:

DSÖ, randomize kontrollü 2 çalışma ile RD/ÇİD-TB temaslılarında 6 ay levofloksasin kullanımını önermiştir. Çocukluk çağında RD/ÇİD-TB temaslı olanlara TBE gösterilmeden koruyucu tedavi verilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. Levofloksasin kullanılmayan durumlarda moksifloksasin kullanılır.

- Koruyucu tedavi verilecek çocuğun velisi/vasisinden yazılı onam alınır.

Koruyucu tedavi verilmeyen temaslılar 2 yıl süreyle 3 ay aralarla periyodik olarak izlenir (183, 184, 185).

Koruma tedavisi verilen çocukların izlemi

- İlacın yan etkileri hakkında hasta ve ailesi bilgilendirilir.
- Yan etkiye ait semptomları olduğunda doktora başvurması önerilir.
- Çocukluk çağında TB koruma tedavisi başlarken kanda karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri bakılması önerilir.
- Koşullar uygunsa koruma tedavisinin de direk gözlem altında verilmesi uygundur.
- İlaç başlandıktan sonra 2-3 aylık aralıklar ile kontroller yapılır.

- Kontrollerde TB hastalığına ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama ve fizik muayene yapılır.
- TB hastalığından kuşulanılıyorsa akciğer grafisi çekilir ve gerekirse ileri araştırmalar yapılır.

ÇOCUKLARDA TB TEDAVİSİ

Çocukluk çağı akciğer TB, kapalı kazeöz lezyonlarla karakterize genellikle primer enfeksiyonun bir komplikasyonudur.

- Lezyonlarda basil sayısı azdır. Bu nedenle tedavi sürecinde sekonder ilaç direnci gelişimi azdır ve tedavi başarısı yüksektir.
- Erişkin tipi kaviteli TB başlıca ergen yaş grubunda olmak üzere çocuklarda da görülebilir
- Çocuklar erişkinlere göre TB ilaçlarını daha iyi tolere ederler.
- Çocuklara özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının çocuklara yönelik düzenlenmemiş olması tedavide güçlük yaratan unsurlardır.
- Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı olgularda tedaviler Tablo 27’de özetlenmiştir.
- Çocuklarda ilaç yan etkileri daha az görülür. Çocuklarda kullanılan TB ilaçları, dozları ve yan etkileri Tablo 27’de özetlenmiştir.
- Çocuklarda yeni olguda idame tedaviye geçiş Tablo 28’de verilmiştir.
- Retrobulber nörit yapması nedeni ile görme keskinliğini tam ifade edemeyen 6 yaşından küçük çocuklarda etambutolün kullanılması ile ilgili çekinceler olsa da etambutolün 15-20 mg/kg dozlarında kullanılması ile optik nörit yapıcı etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.
- Aileler ilaç yan etkileri konusunda, özellikle görme ile ilgili yan etkisi konusunda bilgilendirildikten sonra etambutol kullanılabilir.
- Etambutol kullanacak çocuklara tedavinin başlangıcında göz muayenesi yapılmalıdır. Çocuklar etambutol kullandıkları sürece

optik nörit açısından sorgulanmalı ve aylık göz muayenesine gönderilmelidir.

- İzoniazidin piridoksin metabolizması üzerine etkisi nedeni ile piridoksin eksikliğinin görülebileceği bazı durumlarda çocuklara ek piridoksin (günde 10 mg) verilmesi gerekir.
- Piridoksin verilecek çocuklar; malnütrisyonu olanlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenlerdir.
- Streptomisin alan çocuklar tedavi başlangıcında ve izlemlerde denge, işitme ve böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

Tablo 27. Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri

Tutulmuş yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ(E)	4 ay HR
Kaviteli, yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB Miliyer TB* Konjenital-Neonatal TB*	2 ay HRZE	4 ay HR
Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Kemik-eklem TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol

* Merkezi sinir sistemi, kemik eklem tutulumu yoksa 6 ay, varsa 12 ay tedavi edilir.

Çocuklarda ağır olmayan TB formları; periferik lenf nodu TB, havayolu basısına yol açmayan intratorasik lenf nodu TB, bakteri yükü düşük, yayma negatif, kaviteli ya da miliyer paterni olmayan, tek loplal sınırlı, yaygın olmayan akciğer, komplike olmayan TB plörezi (pnömotoraks ve ampiyem olmayan) vakalar olarak tanımlanır (106, 178, 195, 196, 198).

DSÖ TARAFINDAN ÖNERİLEN 4 AYLIK, İKİ AYRI TEDAVİ REJİMİ:
(Bu rejimler, ülkemizde TB Bilimsel Danışma Kurulu kararı ile önerilmemektedir.)

- 1. İlaça duyarlı tüberkülozda: Üç ay ile 16 yaş arasındaki çocuklarda ağır olmayan akciğer tüberkülozu varsa** (ağır olmayan TB; periferik lenf bezi TB, hava yolunu tıkamayan intratorasik lenf bezi TB, komplike olmayan TB plevra sıvısı, yayma negatif ya da kavitesiz hastalığın akciğerin bir lobuna sınırlı olması ve miliyer yayılım görülmemesi olarak tanımlanır) 2 ay HRZ(E) ve 2 ay HR ile toplam 4 aylık tedavi rejimi önerilmiştir. **Bu tedavi rejimi ülkemizde program dahilinde önerilmemektedir.**
- 2. İlaça duyarlı tüberkülozda RPT ve MOKS içeren 4 aylık yeni tedavi rejimi:** Başlangıçta 2 ay İNH, RPT, MOKS ve PZA, idamede 2 ay İNH, RPT, MOKS ile 4 aylık yeni tedavi rejimi (2HPMZ/2HPM), standart 6 aylık (2HRZE/4HR) rejimi ile benzer bulunmuştur (94). **12 yaş üzerindeki çocuklarda da kullanılması onaylanan bu 4 aylık tedavi rejimi şu anda ülkemizde program dahilinde önerilmemektedir.**
- 3. İlaç direnci olmayan TB menenjit vakalarında kısa dönem 6 aylık HRZ ve Etionamid tedavisi, TB menenjit tedavisinde alternatif olabilir.**

Tablo 28. Çocukluk Çağı TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Dozları Ve Yan Etkileri

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniyazid	10 mg/kg (10-15)	300 mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	15 mg/kg (10-20)	600 mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	35 mg/kg (30-40)	2.000 mg (tek doz)	Hepatotoksiste, hiperürisemi, artralji
Etambutol	20 mg/kg (15-25)	1.500 mg (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayırım bozukluğu ve görmede azalma ile giden optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin	20-40 mg/kg İM	1.000 mg (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Amikasin	15-20 mg/kg İM/İV	1.000 mg (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, Protiyonamid	15 mg/kg (15-20)	1.000 mg (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	15 mg/kg (10-20)	1.000 mg (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800 mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	15-20 mg/kg	1.000 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	10 mg/kg	400 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit

Para-aminosalisilik asit	200-300 mg/kg	12 g (2-4 dozda)	Gastro-intestinal yan etki
Linezolid	<15 kg: 15 mg/kg, ≥15 kg: 10-12 mg/kg	600 mg (tek dozda)	Kemik iliği süpresyonu Laktik asidoz, periferik nöropati, pankreatit
Rifabutin	5 mg/kg	300 mg (tek dozda)	Nötropeni, uveit, GİS semptomları, poliartralji, hepatotoksisite, yalancı sarılık, cilt döküntüsü, grip benzeri sendrom, vücut sıvılarının turuncu olması
Bedakuilin	14 gün günde 6 mg/kg, sonra hf'da 3 kez, gūnaşırı 3-4 mg/kg	14 gün boyunca günde 400 mg, sonra haftada 3 kez, gūnaşırı 200 mg	QTc aralığında uzama, hepatotoksisite, artralji, mide bulantısı, karın ağrısı, baş ağrısı
Pretomanid	Çocuklarda etkinlik ve güvenlik verisi yok		
Delamanid	3-4 mg/kg/gün	200 mg	Gastrointestinal problemler, QTc aralığında uzama, parestezi, titreme, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, çınlama, bulanık görme, halüsinasyon
Klofazimin	2-5 mg/kg/gün	100 mg (tek dozda)	Fotosensitivite, deri renginde koyulaşma, iktiyozis, QTc aralığında uzama, gastrointestinal sistem rahatsızlığı
Rifapentin	Koruyucu tedavi dozları metindedir.		

Tablo 29. Yeni Olguda İdame Tedaviye Geçiş

2. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
2. ay sonunda yayma (+)	Başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır
2. ay (+), 3. ayın sonunda yayma (-) ise	İdame tedavisine geçilir
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

Nüks ve tedaviyi terkten dönen çocuk hastalarda tedavi:

Bu grup hastaların tanı ve tedavisi üniversite ya da eğitim araştırma hastanesi çocuk hastalıkları kliniğinde, Çocuk Tüberküloz Referans Hastanelerinde yapılır.

Çocuklarda çok ilaca dirençli tüberkülozdan kuşulanılacak durumlar

1. ÇİD-TB'li bir erişkin ile temas öyküsü,
2. Önceden tedavi görmüş TB'li bir erişkin ile temas öyküsü,
3. Tedavi başarısızlığı,
4. Tekrarlayan tedaviler,
5. İlaç direnci yüksek ülke ve bölgelerden gelmiş olmak (özellikle Rusya, Ukrayna, Moldova, Azerbaycan, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan gibi eski Sovyetler Birliği Ülkeleri; Çin, bazı Afrika ve Asya Ülkeleri gibi),
6. ÇİD-TB'den şüphelenilen çocuklar, çocuk tüberküloz referans hastanelerindeki ilgili çocuk kliniklerine sevk edilir. Bu hastanelerde tanı kesinleştirilir, tedavi edilir. Tedavi, başlangıçta yatırılarak, taburcu edildikten sonra da gözlem altında yapılır ve en az 5 ilaçla tedavi edilir (bk. s. 137, Bölüm 8: İlaça Dirençli TB).

Çocuk tüberkülozunda kortikosteroid kullanılabilecek klinik durumlar

1. TB menenjit,
2. Masif sıvılı TB perikardit,
3. Hipoksi ile giden Miliyer TB,
4. Endobronşial TB, hipoksiye neden olabilecek büyümüş lenf nodu basıları.

Genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır, 2 haftalık tedavi sonrası doz azaltılmasına geçilir ve ortalama 4-8 haftada tedavi kesilir.

Çocuk tüberkülozunda doğrudan gözetimli tedavi (DGT)

- VSD hekimi, DGT'nin yerini, zamanını, uygulayıcısını aile ile birlikte ve onlara en uygun şekilde belirler. DGT sağlık personeli tarafından uygulanamıyorsa bu görev aileden bu sorumluluğu taşıyacak bir kişiye verilir.
- Hasta için VSD tarafından hazırlanan ve içinde günlük ilaç poşetleri ve "DGT izlem formu" olan "DGT paketi" DGT gözetmenine ulaştırılır.
- DGT gözetmeni, ilaçların dozları, olası yan etkileri, tedavinin süresi ve kontroller konusunda bilgilendirilir.
- DGT gözetmeni ve hasta ya da velisi, ilaç içirilince, günlük olarak DGT formuna imza atarlar.
- Aile bireyi tarafından DGT yapılıyorsa, sık aralıklarla denetlenmesi, ilaç sayımı yapılması ve DGT'nin düzenli uygulandığından emin olunması gerekir.

Tedaviye uyumun ve tedavi yanıtının izlenmesi:

1. TB tedavisi altındaki çocuklar eğer koşullar uygunsa her ay kontrol edilir. Kontrolü tedaviyi sürekli izleyen çocuk hekimi ve VSD hekimi **birlikte ve iletişim içerisinde** yaparlar.
2. Kontrollerde ilaçların uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığı sorgulanır.

3. Hastalık açısından semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirilir.
4. Klinik bulgular izlenir. Başarılı tedavide öncelikle ateş düşer, iştah açılır ve kilo alma gözlenir.
5. Hasta kilo alınca ilaçların dozları yeni vücut ağırlığına göre yeniden düzenlenir.
6. Fizik muayene bulguları genellikle semptomlardan daha sonra düzelir.
7. Radyolojik değerlendirme tanı anında, tedavinin 2. ve 6. ayında yapılır. Radyolojik düzelme en geç gerçekleşir. Bazen tedavi bitiminde tam radyolojik düzelme olmayabilir. Klinik düzelme halinde, bu durum tedavinin değiştirilmesi veya uzatılması için bir endikasyon oluşturmaz.
8. Tanıda balgam, indükte balgam ve AMS'de basil saptanmışsa, kontrollerde 2. ayda basil araştırılır. 2. ayda basil negatif ise ve tedaviye yanıt varsa tekrarı gerekmez. Ancak 2. ayda halen basil pozitifliği devam ediyorsa, hem ayda bir basil izlemine devam edilir; hem de verilen TB ilaçlarına direnç, tedaviye uyumsuzluk ve bağışıklık yetmezliği gibi tedaviye yanıtı etkileyecek çocuğa ait diğer nedenler araştırılır. Tedavi bitiminde tekrar basil aranır.

Tüberkülozlu anneden doğan bebek:

- TB'li anneden doğan bebeklerde konjenital TB hastalığı araştırılır. Fizik muayene, akciğer grafisi, abdomen ultrasonografisi, TDT ve AMS, gerekirse lomber ponksiyon örneğinden yayma ve kültür yapılır ve bebek hasta ise tedavi başlanır.
- Plasentanın histopatolojik ve mikrobiyolojik açıdan incelenmesi önerilir.
- Bebekte aktif hastalık düşünülüyorsa ve TDT negatif ise İzoniazid ile koruma tedavisi (profilaksi) başlanır.
- Bebek üç aylık olunca tekrar klinik olarak ve TDT ile değerlendirilir.
- TDT pozitif ve/veya klinik bulgular varsa aktif hastalığın olup olmadığı araştırılmalıdır.

- Hastalık yoksa, TDT sonucuna bakılmaksızın İzoniazid 6 aya tamamlanır.
- Koruma tedavisinin altıncı ayının sonunda tekrar TDT yapılır ve negatif bulunursa BCG uygulanır.
- Sosyal koşulları uygun olan ailelerde, annenin balgamının teorik olarak negatifleşeceği iki haftalık tedavi süresince bebekten ayrı tutulması önerilir. Bu dönemde annenin sağılan sütü bebeğe verilebilir.
- Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise annenin tedavisini ve bebeğin koruyucu tedavisini düzenli alması şartı ile, anne ve bebek bir arada kalabilirler ve anne cerrahi maske takarak bebeği emzirir.

Çocuklarda TB bildiri:

- Birinci basamakta TB'den kuşulanılan çocuk hastalar, tanı için ayrıntılı bir not ile, uzman hekime sevk edilmelidir.
- Çocuk TB tanısı konulan her hastanın **bildiri**, aynı gün ilgili bölümünde anlatıldığı şekilde yapılır. Bildirimde hastalık tanısının yanında hastanın ve velisinin adı, T.C. kimlik numarası, soyadı, adresi, telefonu, olgu tanısı yazılır (bk. s. 203, Bölüm 12: Tüberkülozun Bildiri).



10.

**HIV ENFEKSİYONU
VE TB
BİRLİKTELİĞİ**

10. HIV ENFEKSİYONU VE TB BİRLİKTELİĞİ

Tanımlandığı 1981 yılından bu yana HIV/AIDS tüm dünyada son derece yıkıcı seyreden bir pandemi ile ilerlemektedir. Bugüne kadar 42 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü ve Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (UNAIDS) iş birliği ile hastaların %95 tanı alması, bu hastaların %95 antiretroviral tedavi (ART) alması ve bu hastalarda %95 viral baskılamının devamlılığı hedeflenmektedir (199). Günümüzde uygulanan ART ile hastalık “öldürücü” olmaktan çıkmış ve “kronik hastalık” olarak tanımlanmaktadır. Ancak sahip olduğumuz bu tedavi kür yapıcı bir tedavi değil sadece baskılama tedavisidir ve bu nedenle tedavinin devamlılığı önemlidir.

Ülkemizde HIV/AIDS seyrinde görülen fırsatçı enfeksiyonlar arasında en sık rastlananlardan biri TB'dir. MTBK ve HIV bir sindemi oluşturur (Sindemi, bir toplumda hastalık yükünün artmasına katkıda bulunan sinerjik ilişkili iki ya da daha fazla sağlık sorunu kümesidir). HIV enfeksiyonu ve TB birbirlerini artıran bir etki yapmaktadır. HIV enfeksiyonu, TB'de enfeksiyondan hastalık gelişimini artırmaktadır. TB hastalığı da HIV enfeksiyonu olan kişinin durumunu kötüleştirmektedir; HIV'nin replikasyonunu, yayılımını ve genetik çeşitliliğini artırmaktadır. TB saptanan hastalarda hastanın rızası ile HIV testi yapılır. HIV pozitifliği kesinleşen hastalar, bu sonuç söylenmeden HIV danışmanlık merkezine gönderilir.

HIV/AIDS tanısı konan her kişide ilk değerlendirmede akciğer, akciğer dışı TB varlığı ile TBE araştırılmalıdır.

Hastada BCG aşısı varlığı kayıt altına alınmalı ve daha önceden geçirilmiş TB, ailede TB hikayesi, TB teması ve TB açısından riskli davranış ve risk faktörleri sorgulanmalıdır. Hastalarda akciğer filmi ve gerekirse toraks BT ilk değerlendirmede istenmelidir.

Aktif TB tanısı: HIV ile enfekte kişilerde TB hastalığı için dikkatli olmak gerekir. Açıklanamayan hastalık, sürekli ateş, akciğer hastalığı varlığında TB akla getirilmelidir. Tanıda bakteriyolojik inceleme sonuçları esastır ancak HIV pozitif TB hastasının bakteriyolojik pozitiflik oranı, HIV negatif hastalardan daha düşüktür.

Erken dönem HIV enfeksiyonunda tipik reaktivasyon tipi TB klinik ve radyolojik bulguları görülürken; ileri dönem HIV enfeksiyonunda TB kliniği tipik değildir ve radyolojik olarak normal bulgular, yaygın bir tutulum, orta ve alt zon infiltrasyonları görülebilir, kavite nadirdir, lenf bezi büyümeleri görülebilir.

Akciğer dışı tutulum, sıklıkla lenf bezi tutulumudur ve bazen çok yaygın olabilir. Sıklıkla fistülize olur. HIV'nin ilk bulaştığı dönemde görülen akut retroviral sendrom sırasındaki yaygın lenf bezi tutulumu ile karışabilir. Plevra efüzyonu, perikard efüzyonu, menenjit, miliyer tutulum şeklinde görülebilir. Beyinde ve değişik organlarda apseler olabilir. Hastalarda sıklıkla birden fazla organ ve sistem tutulumu aynı anda olabildiği gibi bazen immün baskılamının düzeyi ile ilişkili olarak dissemine hastalık da görülebilir.

TBE tanısı: Yeni tanı alan her HIV pozitif hastada TBE araştırılır. TDT 5 mm ve üzeri ise TB pozitifdir. CD4 hücre sayısı düşük olunca HIV pozitif hastada TDT genellikle negatiftir. Başlangıç TDT negatif ise antiretroviral tedavi sonrası tekrarlanır. TDT ya da İGST pozitif ise TB hastalığı araştırılır; akciğer filmi normal bile olsa balgam tetkikleri yapılır.

TBE tedavisi: TDT ya da İGST pozitifse (TDT, 5 mm ve üzeri), TB geçirmemiş, koruyucu tedavi almamışsa mutlaka TBE tedavisi verilir. Tedavide 9 ay H önerilir. Alternatif tedavi 4 ay R' dir.

Bildirim: TB tanısı konulan HIV pozitif her hastanın TB bildirimini, il sağlık müdürlüğüne, tanı konulduğu gün yapılır. HIV pozitifliği için D86A ve B formu ile kodlu bildirim yapılır. HIV/AIDS tanısında ülkemizdeki geçerli algoritma; pozitif ELISA testinden sonra doğrulama amacı ile Western blot testi yapılmasıdır. Bildirim doğrulama testinden sonra yapılır.

Tedavi: Standart tedavi ve standart süreler yeterlidir. HIV pozitif hastada aralıklı (hafta 2 ya da 3 doz) tedavi uygulaması önerilmemektedir. Bunun dışında, hastanın dirençli TB olması ve birinci seçenek ilaçlarla tedavi rejimi uygulanması durumunda tedavi etkisiz kalabilir ve hastanın yaşamını tehdit edebilir; bu nedenle hızlı ilaç duyarlılık testi her hastada istenmelidir.

Hasta HIV pozitif ise antifungal ilaçlar ve antiretroviral ilaçlarla antiTB ilaçların etkileşimleri ciddi sorunlar doğurabilir. Özellikle RİF en

yüksek etkileşime sahiptir. RİF yerine rifabutin kullanılması önerilir. Bazen TB tedavisinde ilaç değişikliği ve bazı ART ilaçlarda da doz artırım gerekebilir. Tedaviye bağlı deri reaksiyonları, kaşıntılar, müköz zarların tutulması, gastrointestinal yakınmalar gibi yan etkiler daha fazladır. HIV ve TB hastasının tedavisinde HIV konusunda uzman bir merkez ile birlikte çalışılmalıdır.

Tüberküloz ve HIV varlığında, TB tedavisine başlandıktan sonra CD4 düzeyine bakılmaksızın 2 hafta sonra antiretroviral tedavi (ART) başlanır. Hastanın tıbbi durumunun ciddiyeti varsa ya da ilaç direnci varsa iki tedavi birlikte de başlanabilir. Hasta ART alırken TB tanısı alırsa tedavi kesilmeden sürdürülmelidir.

Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu olan hastalarda, antiTB tedavi ve ART başladıktan sonra TB'nin semptomları, bulguları ya da klinik belirtilerinde paradoks kötüleşme riski fazladır. Paradoks reaksiyon gelişimi, bağışıklığın ART ile geri gelmesinin bir sonucudur ve "bağışıklığın düzelmesine bağlı enflamatuvar sendrom (immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS)" olarak adlandırılır (200, 201). IRIS bulguları, yüksek ateş, solunum semptomlarının kötüleşmesi, tutulan lenf bezlerinin boyut ve enflamasyonunda artış, yeni lenfadenopati, santral sinir sistemi lezyonlarının büyümesi, akciğer parankim infiltrasyonlarının kötüleşmesi, yeni ya da artan plevra sıvısı ve karın içi ya da retroperiton bölgede apse gelişimidir. IRIS tanısı öncesi ayırıcı tanı gereklidir (örneğin: tedavi başarısızlığı, lenfoma, enfeksiyon). Anti enflamatuvar ilaçlardan kortikosteroidlere kadar artan tedaviler gerekebilir. Apseler ya da plevra sıvılarında drenaj yapılabilir.

Mycobacterium avium kompleks ile hastalanma, HIV pozitif olan kişilerde, olmayanlardan daha yüksektir. HIV'li hastalarda TB, TDM'den daha sık görülür.



11.

**ZOONOTİK
TÜBERKÜLOZ**

11. ZOONOTİK TÜBERKÜLOZ

11

Zoonotik tüberküloz insanlarda *Mycobacterium tuberculosis* kompleksine (MTBK) ait bakteri türlerinden çoğunlukla *Mycobacterium bovis*'in, daha az olarak da *M.caprae*, *M. orygis*, *Dassie basili*, *M. mungi*, *M. suricattae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*'nin neden olduğu tüberkülozdur (202). Tüberkülozda zoonotik bulaşma, tür içi bulaşmaya (insandan insana veya hayvandan hayvana) kıyasla nadir bir olaydır ve insanlarda bildirilen TB vakalarının yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturur. Sığırlar, insanların zoonotik maruziyetiyle ilgili en önemli rezervuardır.

Hayvan bakıcıları, veterinerler, tarım işçileri, sığır sahipleri, kasaplar ve avcılar zoonotik tüberküloza maruz kalma açısından yüksek risklidir. Ayrıca HIV ile enfekte kişilerde, pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketenler ve çobanlarda da risk fazladır.

Klinik özellikleri *M. tuberculosis* tarafından oluşturulan hastalıktan ayırt edilemez. Genellikle akciğer dışı organları tutar. Klasik TB'den farklı olarak bu TB önce hayvanlarda oluşur. En çok büyük baş hayvanları hastalandırır. Yaban hayvanlarında da bulunur. Hastalık önemli ekonomik kayıplara ve ticarete sorunlara yol açar.

Bulaşma yolları aşağıda yer almaktadır:

- **Hayvandan hayvana bulaş:** İnhalasyon yoluyla gerçekleşir. Bunun yanı sıra buzağılarda enfekte anneden kontamine süt yoluyla ve nadiren konjenital veya kutanöz yolla, yaban hayatında mide-barsak yolu ile evcil ve yabani türler arasında doğrudan temas veya yem ve su kaynaklarının ortak kullanımı ile de yayılabilir (203, 204).
- **Hayvandan insana bulaş:** En sık kontamine süt ve ısıtılmış işlem görmemiş süt ürünlerinin tüketimi yoluyla olur. Daha az yaygın olarak, çiğ veya uygun şekilde pişirilmemiş kontamine et tüketimi ile olur. Enfekte hayvanlardan veya hayvansal ürünlerden insanlara direkt solunum yolu ile de geçebilir.
- **İnsandan insana bulaş:** TB'ye duyarlı insanlarda (örneğin, HIV ile enfekte kişiler) nadiren görülebilir.

- **İnsandan hayvana bulaş:** Bu bulaşmanın varlığını gösteren çalışmalar sınırlıdır (204, 205).

Zoonotik TB tanı ve tedavisinde zorluklar vardır. Sık kullanılan laboratuvar yöntemleri, *M. tuberculosis* ile *M. bovis* ve *M. caprae*'nin ayrımını yapamaz. Bunun için özel moleküler testler gerekir. TB'nin standart tedavisinde kullanılan pirazinamide *M. bovis* dirençli iken *M. caprae* duyarlıdır. Zoonotik TB'nin yetersiz tedavi almasına neden olabilir. Ülkemizde TB tanı testlerinde MTBK türlerinin ayrımı rutin olarak yapılmamaktadır ve bu nedenle ülkemizin de zoonotik TB prevalansı bilinmemektedir.

PZA kullanılmadığı durumda tedavi süresi 9 aya uzatılmalıdır. Ancak sağlık personeli, ilaç duyarlılık testi sonuçları olmadan tedaviye başladığından, zoonotik TB olan hastalar yetersiz tedavi alıyor olabilir.

Zoonotik TB'de Yapılması Gerekenler:

Bu konuda bilimsel bilgileri artırmak için öneriler:

- İnsanlardaki zoonotik TB konusundaki verileri sistematik olarak toplamak, analiz etmek ve raporlamak
- Uygun tanısal olanakların ve kapasitenin sağlanması
 - o HSGM UTRL, insanlardan izole edilen *M. tuberculosis* kompleks izolatlarından *M. bovis* ve *M. caprae* dahil, alt türlerin belirlenmesi, zoonotik TB ile mücadeleye ve PZA dirençli *M. bovis* infeksiyonlarının tedavisine önemli katkı sağlayacaktır.
- Epidemiyoloji, tanısal araçlar, aşılar, etkili tedavi rejimleri, sağlık sistemi ve veteriner hizmetleri ile birlikte yapılacak müdahaleler konusunda araştırma eksikliklerini belirlemek ve çözümlmek

Bulaşmayı önlemede öneriler:

- Hayvanlarda bulaşmayı önlemek
- Besinlerin güvenliğini artırmak (Sütün pastörizasyonu, etle ilgili önlemler)

- Zoonotik TB bulaşmasında önemli mesleklerdeki kişilerin (çiftçiler, kasaplar, veterinerler ve hayvanat bahçesi çalışanları) kendilerini zoonotik TB bulaşmasından korumaları, gerekli işçi sağlığı ve iş güvenliği önlemlerinin alınması.

Sektörler arası ve ortak yaklaşımları güçlendirmek:

- Zoonotik TB konusunda farkındalığı artırmak.
- Zoonotik TB'nin önlenmesi, sürveyansı, tanısı ve tedavisi konusunda politika ve rehberler geliştirmek ve uygulamak.
- İnsan ve hayvan sağlığını birlikte ele alan, topluma göre müdahaleler için olanakları belirlemek.
- Zoonotik TB'yi ele almada politik kararlılık ve bütçeleme savunuculuğu için bir yatırım planı oluşturmak (küresel, yerel ve ulusal düzeyde).

Türkiye’de Sığır TB ve Temaslı Taramaları:

Türkiye’de sığır sürülerinde endemik bir seyir izlemektedir (206). 5996 sayılı Hayvan Sağlığı ve Zabıtası Kanunu ve Yönetmeliğine göre sığır tüberkülozunun ülkemizde bildirimi zorunludur. Buna göre sığır TB tespit edilen ilçede Hayvan Sağlığı Zabıtası Komisyonu toplanır. Komisyona Kaymakam başkanlığında ilçedeki pek çok kurumdan temsilci katılır. Bunlardan biri de İlçe Sağlık Müdürlüğü temsilcisidir. Komisyonda alınan kararlar İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar/TB Birimine ve TB İl Koordinatörü’ne iletilmelidir. Resmi veteriner hekim tarafından rapor düzenlenerek TB saptanan işletme için ‘hastalık çıkışı’ ilan edilir ve

- Hastalık çıkan ahır veya sürü ile sınırlı, karantina kararı alınır. 6 haftadan büyük tüm sığırlara tüberkülin testi uygulanır. 2 ay sonra test tekrarlanır. İki teste negatif yanıt verene kadar karantinaya devam edilir.
- Yem ve altlıklar yakılır.
- Sütler imha edilir.
- Ahırlar dezenfekte edilir.
- Şartlı kesim uygulanır: Tüberkülozlu hayvan, tazminatlı olarak kesilir. Yaygın lezyon olan etler imha edilir. Yaygın olmayanların eti parçalanarak kavurma yapılır.

Temaslı taraması: VSD tarafından TB tespit edilen hayvanın olduğu işletmede temaslı taraması yapılır.

- İşletmede hayvanla teması olan; çalışan, veteriner hekim, işletme sahibi vb.

-TB'li hayvanın sütünü içenler ve etini yiyenler taranır.

Tarama; semptom sorgulaması, TDT ve akciğer grafisi ile yapılır. Temaslıların takibi TB İl koordinatörü tarafından sağlanır. Tarama sonucunda gerekenlere koruyucu tedavi başlanır. Temaslı taraması 3. ve 6. ayda tekrarlanır.

Temaslı taraması sonucunda kültür pozitifliği saptanır ise *M. bovis* ya da *M. caprae* ayrımı yapılması için UTRL ile iletişime geçilmeli ve spoligotiplendirme yöntemi ile tür tayini yapılması sağlanmalıdır.

TB şüphesi olan kişiler, hayvan teması açısından da sorgulanmalıdır.

- Sığır TB tespit edilen işletmedeki çalışanlara, hayvanla teması olanlara, hayvanın sütünü içenlere ve etini yiyenlere dispanser (VSD) tarafından temaslı taraması yapılır.
- Tarama; semptom sorgulaması, PPD ve akciğer grafisi ile yapılır.
- TB tanı ve tedavi rehberine göre gerekenlere koruyucu tedavi başlanır.

Mevzuat:

Ülkemizde hayvan TB'si ile mücadele konusunda Tarım ve Orman Bakanlığı ile Sağlık Bakanlıklarının yükümlülüklerini gösteren resmi yazılar aşağıda yer almaktadır:

- **1989 Tarih ve 2645 Sayılı Hayvan Sağlığı Yönetmeliği:**
- **1986 Tarih ve 3285 sayılı Hayvan Sağlığı Zabıtası Komisyonu Kanunu:** Bu Kanunun amacı, hayvanlardan ve hayvan maddelerinden insan ve hayvanlara geçebilen hastalıklardan korunulmasını ve bulaşıcı hayvan hastalıkları ile mücadele edilmesini sağlamaktır. Hastalık çıkan yerde hükümet veteriner hekimi derhal mahalli hayvan sağlık zabıtası komisyonunu toplar. Bu komisyon, hastalığın önlenmesi ve söndürülmesi için, hastalık

çıkış kararı düzenler. Bu kararda yazılı tedbirler, komisyon tarafından uygulanır ve hükümet veteriner hekimi tarafından denetlenir. Hayvan sağlık zabıtası komisyonu toplanıncaya kadar hükümet veteriner hekimi gerekli gördüğü tedbirleri almaya yetkilidir.

- **2009 Tarih ve 27188 sayılı Sığır TB Yönetmeliği:** Bu Yönetmeliğin amacı, Sığır Bovine Tüberkülozunun kontrol ve eradikasyonu ile ilgili usul ve esaslar ile resmi olarak “Tüberkülozdan Ari Sürü” statüsü kazanılması için uygulanacak kuralları belirlemektir. Enfekte hayvanın bulunduğu sürüdeki tüm sığırlar TB yönünden muayene edilir. Sürüde resmi veteriner hekim ya da resmi veteriner hekim gözetiminde, yetkilendirilmiş veteriner hekimler tarafından uygulanan tüberkülin testleri için, tüberkülin teamül cetveli tanzim edilerek İl Müdürlüğüne tasdik edilir. Tüberkülozda karantina, hastalık çıkan ahır veya sürü ile sınırlıdır. *TB hastalığı tespit edildiğinde Hayvan Sağlık Zabıtası Komisyonu toplanır.* Resmi veteriner hekim tarafından düzenlenen hastalık raporuna göre hastalık çıkış kararı alınır ve ilan edilir. TB nedeniyle konulan karantina, son iki testte altı haftadan büyük tüm sığırlar resmi tüberkülin testine negatif yanıt verene kadar devam eder. Testlerden ilki pozitif reaktörün sürüden ayrılmasından en erken altmış gün sonra, ikincisi en erken dört ay sonra ve en geç on iki ay sonra yapılmalıdır. Birinci ve ikinci test arasında en az altmış gün olmalıdır.

BCG, *M. bovis* attenüe canlı bir aşı olduğundan sığırlarda kullanılması durumunda patojenite kazanabileceği için hayvanlarda kullanılmamaktadır.

- **2010 Tarih ve 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu:** Bu kanunun amacı, gıda ve yem güvenilirliğini, halk sağlığı, bitki ve hayvan sağlığı ile hayvan ıslahı ve refahını, tüketici menfaatleri ile çevrenin korunması da dikkate alınarak korumak ve sağlamaktır.



12.

TÜBERKÜLOZUN BİLDİRİMİ

12. TÜBERKÜLOZ BİLDİRİMİ

Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi genelgesine göre (2015/18 sayılı genelge) TB, A Grubu Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar arasında yer almaktadır. “A Grubu” hastalıklar, ülke genelinde hizmet veren tüm sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan hekimler tarafından bildirim yapılacağı hastalıkları kapsar.

Tanı konulmuş tüm tüberküloz hastalarının 24 saat içinde TSM/ İlçe Sağlık Müdürlüğü’ne bildirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde 1930 yılında çıkarılan 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ile 30.05.2007 tarihli ve 26537 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği’nin 10. Maddesi gereğince tüberküloz hastalığının bildirim zorunludur.

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu’nda; TB hastalığından ölenlerin, hastalığa yakalandığı tespit edilenlerin ve başka bir bölgeye nakledilenlerin bildirimlerinin yapılması zorunlu tutulmuştur (madde 113 ve 115).

Ayrıca Kanunda, TB’ye yakalananların doğrudan doğruya ilgili dispanser hekimine bildirilmesinin sağlanması (madde 116), devlete ait laboratuvarlarda dispanser hekimince gönderilen numunelere ücretsiz bakılması gerektiği ve tetkik sonucunu ilgili hekime yazılı olarak bildirmeleri gerektiği (madde 117) belirtilmiştir.

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu’nda, yasaklara aykırı hareket edenler veya zorunluluklara uymayanlara, idari para cezası (madde 282) verilmesi gerektiği ifade edilmiştir.

Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Hakkında Genelge (2004/129)’a göre de hastalık bildirim ile ilgili yönerge hükümlerine aykırı davranışlar ve davranışlarında ısrarla devam eden kişi veya kurum sorumluları hakkında “kamu sağlığını tehlikeye düşürücü davranışlardan dolayı” Cumhuriyet Savcılıklarına İl Sağlık Müdürlükleri tarafından suç duyurusu yapılması gerektiği ifade edilmektedir (madde 14).

Bildirime esas vaka tanımları son olarak 4 Mayıs 2019 tarihli ve 30764 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik ile güncellenmiştir.

Tüberkülozda neden bildirim yapılır?

TB Kontrol Programı'nın başarıyla yürütülebilmesi için tüm TB hastalarının kayıt altına alınması gerekir. Bunun ilk adımı bildirimdir. Tüberkülozda bildirim amaçları:

- a. Tüm TB hastalarının VSD'ye kaydı,
- b. TB tedavisinin hızla başlanması, sürdürülmesi, sonlandırılması,
- c. Hastanın temaslılarının muayenesi, temaslılardan hasta olanların ve koruyucu tedavi gerekenlerin belirlenmesi, eğitimleri,
- d. Sürveyans açısından gerekli olan TB hastalarının demografik ve tıbbi bilgilerinin kaydı,
- e. Tedavi sonuçlarının Sağlık Bakanlığına raporlanmasıdır.

Ayrıca bildirim; tüm hastaların ücretsiz ve en yüksek standartta TB kontrolü hizmetlerinden yararlanmasını sağlaması açısından da önemlidir.

Kimlerin bildirim yapılır?

- a. Bakteriyoloji laboratuvarında yayma pozitif ya da kültür pozitif saptananlar, moleküler test ile *M. tuberculosis* saptananlar, rifampisin direnci saptananlar,
- b. Poliklinikte veya serviste TB tanısı konulan, tedavi başlanan hastalar,
- c. Patoloji laboratuvarında granülomatöz iltihap saptananlar,
- d. Eczaneden en az 2 ayı TB ilacı verilenler,
- e. Hiç tedavi almamış olsa bile TB tanılı ölümlerin de bildirim yapılır.

Bildirim yapma yöntemleri

Bulaşıcı hastalık bildirimleri artık sadece elektronik ortamda yapılmakta ve İZCİ (Bulaşıcı Hastalık Sürveyans ve Erken Uyarı Sistemi) adlı internet tabanlı program kullanılmaktadır (<https://izci.saglik.gov.tr>). TB bildirimleri için ise bunun yanında 2. bildirim sistemi olarak Ulusal Tüberküloz Sistemi (UTS) (<https://tb.saglik.gov.tr/Tuberkuloz/Islem/Anasayfa>) kullanılmaktadır.

1-İZCİ (Bulaşıcı Hastalık Sürveyans ve Erken Uyarı Sistemi): TB ve diğer tüm bulaşıcı hastalık bildirimlerinin onaylanması ve izlenmesinde, işleme alınmasında kullanılır.

A. ICD-10 Tanı Kodunun Kaydedilerek Bildirimin Yapılması:

- Sistemde ICD-10 kodu TB ile uyumlu tanı girişi yapılan her hasta için doktorun muayene ekranında otomatik olarak “Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar bildirim ekranı” (bakınız Şekil 8) açılır.
- Hekim tarafından hastalığa ait aşağıdaki üç zorunlu alan doldurularak bildirim yapılır.
 - o Vaka tipi (şüpheli vaka/olası vaka/kesin vaka)
 - o Belirtilerin başlama tarihi
 - o Hastanın mevcut durumu (ölü/sağ)

(Tüberküloz tedavisi başlanan her hasta “kesin vaka” olarak kabul edilir. Bu hastalar, “bakteriyolojik olarak doğrulanmış tanı” ya da “klinik tanı” olarak ayrılabilir. TB tedavisi başlanmış hastada şüpheli ya da olası vaka tanımları bildirim amaçlı kullanılmaz.)
- Bildirim, e-nabız üzerinden otomatik olarak,
 - o Hastanın sistemde ikamet adresi kayıtlı ise; kayıtlı olduğu TSM/İlçe Sağlık Müdürlüğüne (ve aynı anda İl Sağlık Müdürlüğüne ile Sağlık Bakanlığı’na) iletilir.
 - o Hastanın sistemde ikamet adresi kayıtlı değil ise; bildirimin yapıldığı kurumun bulunduğu İlçe Sağlık Müdürlüğü’ne (ve aynı anda İl Sağlık Müdürlüğü’ne) iletilir. Hastanın adresi o anda bilgisayarda elle de doldurulabilir.
- Bildirim ekran formunda elle doldurulabilecek alanlar:
 - o Beyan adres bilgileri: Hastanın bildirim formunda gösterilen ikamet adresi güncel değil ise veya beyan ettiği başka bir adresi var ise manuel olarak doldurulabilir. Beyan adres bilgileri hekim tarafından doldurulması zorunlu olmayan ancak vakaya yönelik fiyasyon çalışmalarında kilit bilgiler içerdiği için mutlaka sorgulanması ve ulaştırılması gereken bilgilerdir.

- o İrtibat telefonu/telefonları: Vakaya yönelik saha çalışmaları esnasında sıklıkla adres hataları yaşanması nedeni ile telefon numarası son derece kıymetli bir veridir. Hastaya ya da yakınına ait “güncel” mobil veya sabit telefon numarası girilmelidir.

B. İZCİ Üzerinden Bildirimin İşleme Alınması:

- TSM/ilçe Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim gelen her hasta için İZCİ ekranında “Tüberküloz Bildirim Değerlendirme Formu” açılır.
- TSM/ilçe Sağlık Müdürlüğü bu formu doldurarak hastanın filyasyonunu yapar (VSD'yi, TB il koordinatörünü, Sağlık Müdürlüğünü, hastayı, vd. arayarak).
- “Zorunlu filyasyon formunun” doldurulması sonucunda;
 - a. Hasta dispansere kayıtlı ise “ilimize kayıtlı hasta” olarak sonlandırılır.
 - b. Hasta dispansere kayıtlı değil ise araştırılmak üzere VSD'ye iletilir.

BİLDİRİMİ ZORUNLU BULAŞICI HASTALIKLAR BİLDİRİM EKRANI		
BİLDİRİM YAPAN KURUM		
İL	Sistemden alınacak	
İLÇESİ		
KURUM ADI		
BİLDİRİM YAPAN KİŞİ		
AD	Sistemden alınacak	
SOYADI		
ÜNVANI		
HASTANIN KİMLİK BİLGİLERİ		
T.C KİMLİK NO	Sistemden alınacak	
ADI		
SOYADI		
BABA ADI		
CİNSİYETİ		
DOĞUM TARİHİ		
DOĞUM YERİ		
MESLEĞİ		
KAYITLI İKAMET ADRESİ		
İL		Sistemden alınacak
İLÇE		
BUCAK		
KÖY		
MAHALLE		
CSBM (Cd.Sk.Blv. Meyd.)		
DIŞ KAPI NO		
İÇ KAPI NO		
HASTALIK DURUMU		
TANI ADI*	muayene ekranında girilen tanı adı sistemden otomatik getirilir	
TANI KODU*	muayene ekranında girilen tanı kodu sistemden otomatik getirilir	
VAKA TİPİ*	<input type="radio"/> Şüpheli Vaka <input type="radio"/> Olası Vaka <input type="radio"/> Kesin Vaka	
BELİRTİLERİN BAŞLAMA TARİHİ*/...../20....	
* Doldurulması zorunlu alanlar		
BEYAN ADRESİ		
ADRES TİPİ	Adres tipi seçin (1-7)	
İL		
İLÇE		
BUCAK		
KÖY		
MAHALLE		
CSBM (Cd.Sk.Blv. Meyd.)		
DIŞ KAPI NO		
İÇ KAPI NO		
İRTİBAT TELEFONU		
KAYDET - GÖNDER		

Şekil 8. Form 014 Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Ekranı

(<https://tb.saglik.gov.tr/Tuberkuloz/Bildirim/BildirimListe>)

2. UTS (Ulusal Tüberküloz Sistemi) Bildirimi:

UTS, web tabanlı bir program olup, sadece TB hastalarının kayıt ve bildirimleri için kullanılır.

- Bildirim yapmak için hastanelerde bildirim görevlisi olarak çalışan bir asil bir yedek personele “kullanıcı girişi” (personelin saglik.gov.tr e-posta adresi üzerinden) tanımlanmalı ve “bildirim

görevlisi yetkisi” alınmalıdır. Bu işlemler TB İl Koordinatörü aracılığı ile İl Sağlık Müdürlüğü’nün bilgi işlem il sorumlusu tarafından sağlanır.

- Yetkileri verilen bildirim görevlisi, hastanın T.C. kimlik numarası, ICD 10 kodu, sağ/ölü ve yatan/ayaktan hasta bilgilerini doldurarak UTS bildirimini yapar.
- Yapılan bildirim, aynı anda TB İl Koordinatörü, dispanser hekim ve hemşire kullanıcı ile TBDB’ye iletilir. Bildirilen her hasta, dispansere kaydedilene veya TB olmadığı anlaşılan dek sistem üzerinde “sonuç bekliyor” olarak görülür.
- Bildirim görevlisi, UTS Bildirimi ile ilgili sorun yaşar ise TB İl Koordinatörü, VSD Hekimi veya hemşiresi ile iletişime geçer.
- UTS bildirim yapılan hastanın İZCİ bildirimini de kontrol eder.
- Bildirim görevlilerinin değişmesi durumunda, İl Sağlık Müdürlüğü TB Birimine ya da TB İl Koordinatörüne bilgi verilerek yeni görevlilere yetki verilmesi, eski görevlinin yetkisinin de kapatılması sağlanmalıdır.

Dispanser tarafından tanı konulan hastalarda ise UTS bildirim modülü üzerinden bildirim yapılmaz. Hastaya poliklinik kaydı ile dosya açıldığında ve dispansere kaydedildiğinde bildirim yapılmış olur. Bu bildirim e nabız aracılığı ile İZCİ sistemine aktarılır.

Hastanelerde bildirimlerin takibi: Hastanede başhekimlikçe bir “bildirim görevlisi” belirlenir. Bildirim görevlisinin çalışmasını hastanede başhekimlikçe belirlenen “bildirim sorumlusu” kontrol eder.

Hastane bildirim görevlisi;

- a. Hastaneden İZCİ sistemi üzerinden yapılan bildirimleri kontrol eder.
- b. Tüberküloz Aktif Sürveyans Genelgesi (2014/31) kapsamında ilgili birimlerden alınan aşağıdaki sonuçları ilgili hekim ile iletişime geçerek, gerekenlerin UTS bildirimini yapılmasını sağlar;
- c. Hastanelerden taburcu olan dirençli hastaların epikrizlerini İl TB Koordinatörüne ve/veya İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar (varsa TB) Birimine iletir.

Taburculukta bilgilendirme amaçlı bildirim

- Bildirim ve sevk ile hastanın VSD'ye devredilmesi ve tedavisinin kesintisiz sürdürülmesi sağlanır.
- TB hastalarının epikrizleri, taburcu olduğu gün TB İl Koordinatörüne gönderilmelidir. TB İl Koordinatörü gelen bildirim ilgili dispansere iletir.
- Taburcu olurken hastaya TB ilaç reçetesi verilmez. Resmi formatta yazılmış bilgi notu ya da epikriz ile VSD'ye sevk edilir. Bu belgede, hastanın tanısı, tanıyı sağlayan tetkikler, tedavi rejimi ve tedavi başlanmışsa başlama tarihi, varsa ek hastalık ve risk faktörleri ile HIV testi yapıp yapılmadığına dair bilgi yer almalıdır.
- İstirahat raporu yazılırsa raporlarına "VSD'ye başvurması gereklidir" yazılmalıdır.

Bildirim kayıt sistemi

Tüm bildirimler TB Hasta Bildirim Defterine (VSD-09'a) kaydedilir ve takip edilir. Bu kayıt, Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar/TB Biriminde, Verem savaşı dispanserinde bulunur.

İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar/TB Biriminde TB bildirimlerinden sorumlu bir kişi olmalıdır. Bu kişi, gelen İZCİ ve UTS bildirimlerinin takibi, eksiklik ve hataların düzeltilmesinin sağlanması, adrese göre ayrılarak ilgili VSD'ye iletilmesi, TB aktif sürveyansı kapsamında ildeki kurumlardan elde edilen verilerin kaydedilip raporlanması ve diğer illerden gelen bildirimlerin kayıtlarının tutulmasını sağlar. Tüm bildirimler TB Hasta Bildirim Defterine (VSD-09'a) kaydedilir ve takip edilir.

VSD'de bildirimlerin takibi

İZCİ, UTS bildirimleri, aktif sürveyans verileri ve gelen tüm bildirimler TB Hasta Bildirim Defterine (VSD-09'a) kaydedilir. VSD hekimi günlük olarak UTS bildirim modülündeki bildirimleri de kontrol etmelidir. Bildirim geldiğinde VSD'de yapılacaklar:

- Hastanın tanısı, ikamet adresi, hastanede yatıp yatmadığı öğrenilir. İkamet ettiği bölgenin dispanserince izlenir.

- Hemen telefonla veya telefonla ulaşılamazsa adresinde ziyaret edilerek kişiye ulaşılmaya çalışılır. Gerekirse aile hekimi ya da TSM/İlçe Sağlık Müdürlüğü'nden yardım alınır.
- Hastanın TB tanısı olup olmadığı netleştirilir.
- TB hastası aranarak dispansere çağrılır, kayda alınır ve temaslıları taranır.
- Hastanede yatan bir hasta ise; yatan hasta kaydı açılır ve hastanedeki tetkik sonuçlarına ulaşılır. Temaslıların kontrolleri için hastaneden çıkışı beklenmez. Aynı hafta içinde dispansere davet edilir. Hastanın taburcu olana dek takibi yapılır.
- Dosya açılarak tedaviye alınan her hasta, VSD tarafından hastanın aile hekimine bildirilir.
- Hastanın ikamet adresi farklıysa, bildirim ilgili dispansere yönlendirilir.
- Hasta tıbbi olarak değerlendirip, bildirim sonuçlandırılır ve aşağıdaki şekillerde TB Hasta Bildirim Defteri'ne kaydedilir:
 - a. Dosyalı, tedavide (Hasta, kayıt yapan VSD'de dosyalı, tedavide)
 - b. Başka yerde tedavide (Hasta, başka bir VSD'de dosyalı, tedavide)
 - c. Bölge dışı hasta (Hastanın ikameti başka bir VSD bölgesinde veya ilde)
 - d. TB değil (TB olmadığı anlaşılmış hasta, tanısı ne ise yazılır).
 - e. Hastaya ulaşılamaz ise "ulaşılamadı" veya "gelmedi" başlıklarından birisi işaretlenir.

Not: Ölen kişi için de bu kayıtlar yapılır.

Tüm bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi TB bildiriminde de hastaların veri güvenliğine en üst düzeyde dikkat edilerek iletilmelidir.

Bildirimin denetimi

Tüberküloz İl koordinatörü, bildirimlerle ilgili çalışmalarını izler ve denetler. İldeki hastanelerin veya bildirim yapması gereken kişi ve kuruluşların bildirim açısından sorunları olduğunda bulaşıcı hastalıklar/TB Birimi ile birlikte denetimini yapar.

UTS bildirim modülünü günlük takip ederek, bildirimden ilgili VSD'ye iletilmesini sağlar. VSD'lerin bildirimlerle ilgili çalışmalarını izler ve denetler. Bildirim modülünde sonuç bekleyen hastaların takiplerini yapar. İl dışına gönderilen hastaların da dispanser kaydı olana dek takibini sürdürür.

TB İl Koordinatörü İl Sağlık Müdürlüğünde görev yapıyor ise İZCİ bildirimleri ve ilgili dispansere iletilmesini de takip eder.

Hastaneden yapılan taburculuk bildiriminden ilgili VSD'ye en kısa sürede ulaşmasını sağlar.

Tüberküloz Aktif Sürveyans Genelgesi (2014/31) kapsamında hastanelerdeki bildirimler, valilikçe görevlendirilen İl sağlık müdürlüğü, TSM ya da VSD hekimi/personeli tarafından belirli aralıklarla denetlenir.

Ülke dışına çıkan hasta bildirim

Tanı konulmuş TB hastası başka bir ülkeye gitmek durumunda ise, TBDB tarafından o ülkeye bildirim yapılması önerilir. Bildirimde hastanın tanı ve tedavisi ile ilgili zorunlu bilgiler, hastanın gideceği ülkedeki iletişim noktasına (contact point) iletilir.

- TB; bildirim zorunlu A grubu bir hastalık olup, 24 saat içinde bildirim yapılmalıdır.
- Tedavi başlanmadan öldüğü tespit edilen hastaların da bildirim aynı şekilde yapılır.
- Hastanede yatan TB hastası, hastaneden taburcu olurken taburculuk bilgilendirmesi ile VSD'ye devredilmiş olur.

Tedavi başlanmadan ölen TB hastasının bildirim

Kişi öldükten sonra TB olduğu anlaşılırsa, manuel 014 formu ile bildirim yapılmalıdır.



13.

**TEMASLI
MUAYENESİ,
RİSK GRUPLARINA
YAKLAŞIM
VE TARAMALAR**

13. TEMASLI MUAYENESİ, RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR

A. TEMASLI MUAYENESİ

A1. Temaslı Tanımları, Temaslı Muayenesinin Amacı ve Bulaşma Süresi

Temaslı: Bulaştırıcı TB hastası ile aynı havayı paylaşan ve TB basiline maruz kalan kişidir.

Kaynak olgu: Başkalarına hastalığı bulaştıran bulaştırıcı TB hastasıdır.

İndeks olgu: Saptanan kaynak olgular içindeki ilk olguya indeks olgu denilir.

Temaslı muayenesini verem savaşı dispanseri yapar.

TB hasta temaslılarının muayenesinde Umumi Hıfzıssıhha Kanunu hekime yetki vermektedir.

Temaslı muayenesinin amacı;

- Kaynak olguyu,
- Hastanın basil bulaştırdığı kişileri,
- Hasta ile aynı kaynaktan basil alıp hastalanmış kişileri saptamaktır.

Bu muayene ile hastalananlar ve enfekte olanlar saptanır. Çocuk hastalarda yapılan temaslı muayenesi genellikle kaynak olguyu bulmaya yöneliktir (207, 208).

Bulaştırıcılık süresinin belirlenmesi: Kaynak olgunun bulaştırıcı olduğu süreyi kesin belirlemek olanaksızdır. Bunun için tahmini bir yaklaşım gerekir. Temaslı muayene dönemini belirlemek için semptomların süresi, yayma sonucu ve kavite olup olmadığı bilgileri kullanılır.

Akciğer ve larinks TB'de bulaştırıcılık süresi;

- Semptom yok, yayma (-) ve kavite yok ise 1 aydır bulaştırıcı olduğu kabul edilir.

- Şu üç bulgudan en az biri (TB ile uyumlu semptom, yayma (+) ya da kavite varlığı) varsa, saptanan ilk bulgu tarihinden 3 ay öncesinden beri bulaştırıcı kabul edilir (209).

TB hastasına tanı konulunca, VSD hekimince hastalığın özellikleri, ne zamandır semptomlarının olduğu, önceki akciğer filmleri öğrenilerek bulaştırıcılık süresi belirlenir ve bu sürede temaslarının adları, adresleri, maruz kalınan yerler ve süreler öğrenilir.

A2. Bulaştırıcı Hastaların Temaslılarından Hangilerine Tarama Yapılmalıdır?

Yakın temas: Bulaştırıcı hasta ile toplam 8 saat ve üzerinde kapalı ortamda birlikte bulunmuş kişiler.

- o Ev içi
- o Ev dışı
- o Okul, öğrenci yurdu, kışla, tutukevi ve cezaevi gibi toplu yaşanan yerlerde TB hastası saptanınca, aynı odayı paylaşan insanlar da temaslı kabul edilir. Bulaştırıcı TB hastası ile sekiz saatlik uçak yolculuğu yapanlar da temaslı kabul edilir, taranır (210).

Sıradan temas: Bulaştırıcı hastanın 8 saatten daha kısa süreyle kapalı alandaki temaslıları.

A3. Temaslı taramasını genişletmek gereken durumlar:

- İlk yapılan temaslı taramasında TB hastası saptanırsa ya da enfekte olanların oranı yüksek ise temaslı taraması genişletilebilir.
- Temaslılar içinde ev içi temaslılar ile hastalanma riski yüksek olanlar (15 yaş altı çocuklar, HIV pozitifler ve bağışıklığı baskılanmış olanlar), sağlık çalışanları ve toplu yaşam yerleri öncelikle taranmalıdır.
- Akciğer dışı TB olgularında, kaynak olguyu saptamak için ya da aynı kaynak olgudan basil almış olabilecek ev içi temaslılar taranır.
- Temaslı taramasında epidemiyolojik bulgularla belirlenen hedef kitle yanında moleküler (basil parmak izini belirleyen) yöntemle saptanan hedef kitlenin de taranması önerilir.

A4. Temaslı Taraması Öncesinde ve Sırasında İşlemler

Toplu yaşam alanlarında temaslı taraması

Toplu yaşam alanlarında yapılacak taramalarda,

- Etik kurallara, gizliliğe ve damgalanmaya dikkat etmek gerekir.
- Gerekli yazışmalar ve resmi işlemler eksiksiz ve hızlı şekilde yapılmalıdır.

Toplu Yaşam Alanlarına Yönelik Taramalarda İzlenecek Yol

1- Taranacak hedef kitle belirlenir: Hasta ve onayladığı yakını ile görüşülür. Taramanın neden yapıldığı konusunda bilgi verilir. Çoğunlukla damgalanma korkusu yaşadıklarından ikna edilmeleri gerekebilir. Hasta çocuk veya öğrenci ise ebeveyni ile görüşülür. Cezaevi taramalarında direkt 2. maddeye geçilir. Hastanın;

- Toplu yaşam alanında kimlerle temas ettiği,
- Hangi alanda/alanlarda temas ettiği (kapalı ortamda, yemekhanede, sınıfta, odada, yurttan, sınıfta, koğuşta, vb.),
- Semptomlarının ne zaman başladığı (özellikle okul taramalarında sınıf veya okulun taramasına karar vermek için),
- Ne kadar zamandır temasta olduğu, öğrenilerek taranacak kişiler belirlenir.

Okul taramalarında hastanın sınıfı dışında kontrol grubu olarak ikinci bir sınıf daha taranmalıdır.

2- Taranacak kurum/ yer ile görüşülür (telefonda ya da ziyaret edilerek): Görüşülecek kişinin, hastanın onayı olan kişi olmasına özen gösterilir ve tarama sebebi sadece o kişi ile paylaşılır. Bu kişinin belirlenmesi de bazen damgalanma nedeni ile hastayı ikna etmeyi gerektirebilir. Cezaevi taramalarında, bu kişi revir görevlisi veya cezaevi hekimi olabilir. Ayrıca, okul taramalarında, ailelere onam formu gönderilerek izin alınır.

- 3- Tarama yöntemi belirlenir (AC grafisi, TDT, her ikisi): 1. Maddede alınan bilgiler sonucunda belirlenen hedef kitlenin hangi yöntemle taranacağı belirlenir.
 - AC grafisi ile tarama: Mobil tarama aracı gerekli ise İl Sağlık Müdürlüğü Mobil Tarama Ekip sorumlusu ile iletişime geçilir. Taranacak toplu yaşam alanının adı, yeri, hedef kitlenin yaşı, sayısı iletilerek tarama talep edilir (Tarama esnasında VSD tarafından TDT taraması da planlanıyor ise belirtilmelidir).
 - TDT ile tarama: Taranacak kişi sayısına göre en az iki kişiden oluşan bir ekip oluşturulur.
- 4- Planlama: Mobil tarama ekip sorumlusu, taranacak kurum ile görüşerek tarihi belirler. Taranacak hedef kitlenin bilgilerini kurumdan öğrenir. Dispanser ile paylaşır.
- 5- Tarama: Belirlenen tarihte tarama yapılır. Hedef kitlenin tamamına ulaşılmaya çalışılır. TDT ile yapılan taramalarda temaslı kişinin her iki yöntem ile de tarandığından emin olunmalıdır.
- 6- Değerlendirme:
 - Tarama filmleri mobil ekip tarafından dispansere teslim edilir. 24 saat içerisinde değerlendirilmesine çalışılır. Çok sayıda film olduğunda veya çocuk hastalara ait filmlerin değerlendirilmesinde önceden planlanarak İl Sağlık Müdürlüğünden destek istenebilir. Gerekenlere koruyucu ilaç başlanır.
 - Tarama sonucunda, hasta tespit ediliyor ise veya enfekte bulunanların sayısı fazla ise hedef kitle genişletilmelidir.
 - Tarama 2 ay sonra aynı grup için tekrarlanması önerilir.
- 7- Taramanın tüm aşamalarında hasta gizliliğine dikkat edilmelidir.
- 8- Gerekli yazışmalar ve resmi işlemler eksiksiz ve hızlı şekilde yapılmalıdır. Tarama yapılacak toplu yaşam alanına göre izinler alınır.

Cezaevinde temaslı taraması

Cezaevinde bulunan mahkûm ya da tutuklu bir hasta TB tanısı alınca,

- Cezaevi yönetimi ile görüşülür, bilgilendirme yapılır.
- Cezaevi yönetimine ve mahkumlara yönelik bilgilendirme planlanır.
- Mahkûmun bulaştırıcı olduğu dönemde bulunduğu alanlar belirlenir, taramada yakın temaslı olan hedef grup saptanır ve taranacak kişilerin listesi oluşturulur.
- Tarama için resmi yazışmalar yapılır. İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Birimi aracılığıyla cezaevi müdürlüğüne yazılır. Yazı, ivedi ve gizli olarak gönderilir. İzin alınır.
- Tarama yapacak mobil ekip belirlenir (film ve TDT/İGST uygulamak için).
- Tarama sonrası bulgular değerlendirilir. Tarama filmleri, en kısa sürede, mümkünse günlük okunur ve kalitesi kötü ise tekrarlanır.
- Taramada saptanan ve hastaneye sevk edilen hastaların nakil işlemlerinde refakat eden koruma görevlileri de taranır.
- Nakil sırasında enfeksiyon kontrol önlemleri alınır.
- Bu taramadan 2 ay sonra aynı grup için tarama tekrarlanır.
- Bulaştırıcı TB hastalarına, bulaştırıcılıkları sona erene kadar izolasyonu uygulanır.

Askeri birliklerde temaslı taraması

Askeri birliklerde TB hastası çıkması durumunda, hastayla aynı ortak mekânları (koğuş, yemekhane, gazino gibi) kullanan tüm temaslılar taranır. Planlama, yukarıdaki sıra ile VSD tarafından yapılır. Birlik bünyesindeki taramalar mobil tarama ekipleri ile birlikte gerçekleştirilir. Planlama ve izin konusunda İSM den destek alınabilir. Temaslı gruba semptom sorgulaması yapılır ve akciğer filmi çekilir, ayrıca TDT ya da İGST yapılır. Taranan grup 2 ay sonra yeniden taranır.

Yaşlı bakım evlerinde temaslı taraması

Bir TB hastası saptandığında, ortak mekanları (oda, yemekhane, kafeterya, sosyal alanlar, vd.) kullananlar taranır. Bunun için kurumun yöneticileri ile görüşme ve resmi yazışmalar yapılır.

Okullarda temaslı taraması (MEB'e bağlı okullar)

Okulda kaynak olgu, akciğer ya da larinks TB ise temaslılarının taranması planlanır ve yapılır.

Okulda yapılacak taramalar ve tedaviler için gizliliğe ve etik ilkelere özen gösterilmelidir.

- VSD hekimi, randevu alarak okulu ziyaret eder.
- Okul yönetimi bilgilendirilir. Hasta bilgilerinin açıklanmadan bu taramanın yapılacağı anlatılır. Kendilerinin de Sağlık Müdürlüğü'nün talebi üzerine tarama yapılmasına izin verdiklerini söylemeleri önerilir.
- Okulda hastanın paylaştığı yüksek riskli mekanlar (sınıflar, derslikler, diğer alanlar) belirlenir. Sınıfında ve bu mekanlardaki öğrencilerin, öğretmenlerin ve diğer çalışanların taranması hedeflenir.
 - o Bunun yanında kontrol amacıyla bir sınıf daha taranması uygundur. Bu hem damgalanma açısından hem de enfeksiyon oranını karşılaştırmak açısından önemlidir.
 - o Hasta öğretmen ise görev aldığı bütün sınıflar taranması planlanır.
- Tarama öncesi İSM aracılığıyla il Milli Eğitim Müdürlüğüne "tarama" yapılacağı resmi yazı ile bildirilir; bu yazının ilgili okul müdürlüğüne iletilmesi sağlanır.
- Hastaya ve ailesine bilgi verilir; bir tarama yapılacağı, bu taramada hastanın kimlik bilgilerinin açıklanmayacağı belirtilir.
- Taranacak sınıflardaki kişilerin velilerine "Tarama Bilgilendirme ve Onam Formu" gönderilir. Bu notta taramada yapılacaklar belirtilir. Taramanın nedeni Sağlık Müdürlüğü'nün isteği olarak belirtilir.
- Tarama yapılır.

Okul taramasında özel durumlar

Kreş ve anaokulu: Bulaştırıcı TB hastası saptanırsa, tüm kreş öğrenci ve personeli taranır. Aktif TB bulunmayan bütün çocuklara koruyucu tedavi verilir.

Üniversite vb. büyük amfilerde bulaştırıcı kişinin yakın temaslı dar grup taranır. Bu grupta, TB enfeksiyon oranı yüksek çıkarsa, daha geniş bir grup taranabilir.

Sağlık çalışanlarında temaslı taraması

Bir sağlık çalışanında bulaşıcı TB hastalığı tanısı konulunca,

TB hastasının bulaştırıcı olduğu sürede yakın teması olan, sağlık kurumu çalışanlarında ve hastalarda tarama yapılır.

Hastanede bulaştırıcı TB hastası ile yoğun temas olursa;

- TB dışı servislerde TB olduğu bilinmeden yatan hastalar,
- TB olduğu bilinmeden cerrahi yapılan akciğer TB hastası,
- TB olduğu bilinmeden entübasyon, laringoskopi, bronkoskopi yapılan ya da yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar,
- TB olduğu bilinmeden SFT yapılması,
- TB olduğu bilinmeyen TB hastasına otopsi yapılması,
- Ve benzeri durumlarda tarama yapılması gerekir.

Bu temas durumlarında personelin FFP2, FFP3, N95 takmış olması önemli bir koruyucu önlemdir.

Taramada öncelikle TB hastalığı olup olmadığı araştırılır. TB hastalığı varsa tedavi edilir, yoksa TB enfeksiyonu araştırılır. TB hastalığı saptanmazsa, 2 ay sonra TB hastalığı için yeniden akciğer filmi çekilir.

Tarama yapılacak sağlık çalışanının işe giriş ve periyodik TB taraması

- Varsa, (bk. s. 236; Sağlık Çalışanlarında TB Taraması) önceki TDT ya da İGST pozitif ise, tekrar yapılmaz; önceden negatif ise yenilenir. Konversiyon saptanırsa koruyucu tedavi verilir. Konversiyon saptanmazsa 2 ay sonra tekrar test edilir. Pozitif bulunursa koruyucu tedavi verilir, negatif ise periyodik tarama yapılır.

- Yoksa, kişiye TDT ve İGST yapılır.
 - o Pozitif bulunan kişi eğer işe son 2 yılda başlamışsa koruyucu tedavi verilir.
 - o Pozitif bulunan kişi eğer işe 2 yıldan önce girmişse koruyucu tedavi verilmez, izlenir.

Temaslı tarama yöntemi

- TB hastasına tanı konulunca temaslı listesi saptanır. Dispanserde bu aynı gün yapılır. Hastanede yatan hastada bildirim VSD'ye geldikten sonra üç iş günü içinde yapılır.
- Temaslıların muayenesi, bir hafta içinde yapılır.
- Temaslı muayenesinde,
 - o Kişinin semptomları sorgulanır.
 - o Akciğer arka-ön film çekilir.
 - o TDT ya da İGST yapılır.
 - o Yukarıdakilerle TB hastalık şüphesi oluşmuşsa, mikrobiyolojik tetkik için en az 3 balgam örneği alınarak incelenir.
- Temaslıda TB hastalığı saptanırsa tedaviye alınır.
- Temaslıda TB hastalığı saptanmazsa endikasyonu olanlara koruyucu tedavi verilir.
- Temaslı muayene sonucu hastaya bildirilir.
- Temaslılara hastalık, bulaşma, tedavi ve koruyucu tedavi konusunda bilgilendirme yapılır.

Temaslılar, hasta tanı aldıktan sonraki **bir hafta içinde** muayene edilir. Temaslıların sonraki muayeneleri; **3., 6., 12.,18. ve 24.** aylarda da yapılması önerilir.

Hayvan tüberkülozunda temaslı taraması

TB'li hayvan tespit edildiğinde bu bilgi il sağlık müdürlüğü aracılığıyla VSD'ye iletilir. TB'li hayvan ile teması olanların, VSD'ye bildirimini daha

disiplinli ve sağlıklı yürütülmesi, zoonotik tüberkülozla mücadeleye önemli katkı sağlayacaktır. Bu bilginin alınmasının ardından, temaslılar saptanın ve standart temaslı taraması yapılır. TB'li hayvanların bakıcıları, kesim yapanlar ve takip eden veterinerler, hayvanın etini ve sütünü tüketenler temaslı kabul edilir.

- TDT ya da İGST pozitif olan, hastalık saptanmayan temaslılarda endikasyon dahilinde koruyucu tedavi verilir.
- Hastalık saptananlarda basil tür tayini yapılır ve uygun tedavi verilir. Tedavide PZA direnci olasılığı dikkate alınmalıdır.

B. RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR

➤ Risk grupları kimlerdir?

Günümüzde yüksek riskli gruplarda aktif TB hastalığı taraması önerilmektedir. DSÖ tarafından yüzbin nüfusta 100 ve üzeri hasta olan topluluklar yüksek risk grubu olarak kabul edilir. Ülkemizde yüksek insidanslı topluluklar şunlardır:

1. TB hastalarının temaslıları (211).
2. Ceza ve tutukevlerinde kalanlar (212).
3. Sağlık çalışanları (213).
4. Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlar (AIDS, diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği, vb.) ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi uygulananlar (TNF alfa inhibitörü kullananlar, vb.) da yüksek risk grubu içinde yer alırlar.
5. Yüksek insidanslı ya da ilaç direnç oranı yüksek ülkeden gelen kişiler (7, 106, 138).

Okul, yurt girişinde, evlilik öncesi, askerlik sağlık muayeneleri ve işe girişlerde rapor isteği nedeniyle yapılan muayene ve taramalarda saptanan hasta oranları, ülke genelindeki hasta oranlarından daha fazla değildir. Bu nedenle bu gruplar TB risk grubu değildir (214).

➤ **Risk grubu taramasını kim yapar?**

TB il koordinatörü ve il sağlık müdürlüğü tarafından planlanır ve yapılması sağlanır. Hastanelerde, kurumun çalışan sağlığı birimleri tarafından yürütülür.

➤ **Tarama nasıl yapılır?**

Risk gruplarından ceza ve tutukevlerinde kalanlara yılda bir kez tarama yapılır. Diğer gruplara gerekli olduğu durumlarda tarama yapılır. Riskin çok yüksek olduğu özel durumlarda tarama yılda iki ya da daha fazla kez yapılabilir.

1. Tarama yapmadan hemen önce, tarama yapılacak yerdeki kişilerin (çalışanlar dahil) tam bir listesi alınıp, bunların hepsinin taranması sağlanır.
2. Akciğer grafisi çekilir. Değerlendirilemeyecek kadar kötü filmler hemen belirlenerek yeniden çekilir. Çekilen filmler en geç 5 işgünü içerisinde değerlendirilir. İndeks vaka için yapılan bir tarama (temaslı taraması) sonrasında çekilen filmler 24 saat içinde değerlendirilir. Şüpheli olarak tespit edilenler il sağlık müdürlüğüne hemen (telefon ya da faks ya da e-posta ve devamında resmi yazı ile bildirim yapılır).
3. Çekilen filmlerde patoloji saptanan kişiler, ilgili hastaneye sevk edilir. Hastaneye gönderilmezse dispanserde klinik durumları değerlendirilir, ilk çekilen film mikrofilm ise dispanserde standart film çekilir ve üç kez balgam ARB incelemesi yapılır.
4. TB saptananlara tedavi başlanır.
5. TB saptanmayan, önceden TB tedavisi almamış ve akciğer filminde üst zonlarda sekel lezyonu olan hastalarda balgam teksif ve kültürleri istenir.
6. Başka hastalık saptananlar, tedaviye alınır ya da ilgili branş hastanesine yollanır. Normal bulunanlara bir işlem yapılmaz.
7. Yapılan taramanın sonuçları aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde il sağlık müdürlüğüne ve oradan da TB DB'ye gönderilir:

- a) Tarama yapılan kurum ve tarama tarihi
- b) Tarama yapılması gereken hedef nüfus
- c) Tarama yapılan kişi sayısı
- d) TB şüpheli kişi sayısı
- e) TB tanısı alan kişi sayısı ve yayma pozitif bulunan hasta sayısı
- f) TB tanısı alanlardan, daha önceden bilinen ve VSD'ye kayıtlı olanların ve bunlardan yayma pozitif olanların sayısı
- g) Diğer hastalık tanısı alan kişi sayısı

Cezaevine ve tutukevine girişte muayene ve semptomlu hasta takibi:

Cezaevine ve tutukevine girişte mahkûmlar, tutuklular bir kez akciğer filmi çekilerek ve semptomatik açıdan değerlendirilerek TB olup olmadığına karar verilir. Bunun dışında yılda bir kez cezaevinde TB taraması yapılır.

Taramalar dışındaki zamanlarda TB semptomu olan, özellikle 2 hafta üzerinde öksürüğü olan kişilerin 3 kez balgamı analiz edilir. Akciğer filmi çekilmesi önerilir. Mümkünse hasta, TB açısından tetkik edilmek üzere hastane ya da VSD'ye gönderilir.

Cezaevinde ve tutukevinde tanı alan TB hastasının tedavisi:

Cezaevinde ve tutukevinde TB hastası saptanınca bulaştırıcılığı kaybolana kadar hastanede tedavi edilmesi önerilir. Tedavinin tüm süresince hastanın ilaçları DGT ile içmesi sağlanır. Cezaevi ve tutukevinde DGT uygulaması kurum hekimince sağlanır. Tedavi süresince yapılması gerekenler ilgili VSD ile birlikte düzenlenir.

TB tanılı mahkûm hasta nakil/taahliye olduğunda mutlaka öncesinde ilgili VSD'yle bağlantı kurulup gideceği adres/telefon (iletişim bilgileri) veya gideceği kurum adı bildirilmelidir. Böylece tedavisinin aksamamasını sağlarız.

Cezaevlerinin risk grubu olduğu cezaevi idaresi ve sağlık ekibine eğitimlerle anlatılmalı ve erken tanının yeni hastalar ortaya çıkmaması için çok önemli olduğu algılatılmalıdır. Taramalar dışındaki zamanlarda

semptomu olanların film ve ARB kontrollerinin yapılabilmesi için VSD ile cezaevi idaresi arasında iletişim ağı kurulmalıdır.

Göçmenler ve diğer yabancı ülke doğumlular:

Tanımlar (215)

Düzensiz göçmen (irregular migrant): Yasa dışı giriş veya vizenin geçerlilik tarihinin sona ermesi yüzünden transit veya ev sahibi ülkede hukuki statüden yoksun kişi.

Göçmen (migrant): “kişisel rahatlık” amacıyla ve dışarıdan herhangi bir zorlama unsuru olmaksızın ilgili kişinin hür iradesi ile göç etmeye karar verdiği durumları kapsadığı kabul edilir.

Hassas gruplar (vulnerable groups): Diğer gruplara kıyasla, çatışma ve kriz zamanlarında ayrımcı uygulamalar, şiddet, doğal ve çevresel felaketler veya ekonomik zorluklarla karşılaşma riski daha yüksek olan herhangi bir grup veya toplumdaki kesimler.

Kayıt dışı/belgesiz yabancı (undocumented alien): Uygun belgelere sahip olmadan bir ülkeye giriş yapan veya ülkede kalan yabancılar.

Mülteci (zorunlu) (refugee-mandate): BMMYK'nın tüzüğündeki kriterlere uygun olan, Yüksek Komiserlik tarafından sağlanan BM korumasından yararlanmaya hak kazanan kişi.

Mülteci (tanınmış) (refugee-recognized): “ırkı, dini tabiiyeti, belirli bir sosyal gruba mensubiyeti ve siyasi görüşleri yüzünden haklı bir zulüm korkusu nedeniyle vatandaşı olduğu ülkenin dışında bulunan ve söz konusu korku yüzünden ilgili ülkenin korumasından yararlanmak isteyen kişi.

Sığınmacı (asylum seeker): İlgili ulusal ya da uluslararası belgeler çerçevesinde bir ülkeye mülteci olarak kabul edilmek isteyen ve mültecilik statüsüne ilişkin yaptıkları başvurunun sonucunu bekleyen kişiler.

Geçici koruma: Ülkesinden ayrılmaya zorlanmış, ayrıldığı ülkeye geri dönemeyen, acil ve geçici koruma bulmak amacıyla kitlesel olarak sınırlarımıza gelen veya sınırlarımızı geçen ve haklarında bireysel olarak uluslararası koruma statüsü belirleme işlemi yapılamayan yabancılara sağlanan koruma. (Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı: FAD tanımı)

(Ülkemizde geçici korumayı 04/04/2013 tarihli ve 6458 sayılı Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu'nun 91'inci maddesi ve bu maddeye dayanılarak çıkarılan 13/10/2014 tarihli ve 2014/6883 sayılı Geçici Koruma Yönetmeliği çerçevesinde sağlamaktadır.)

Yabancı ülke doğumlu hastalarda tanı ve tedavi ile ilgili işlemler aynı şekilde yürütülür ancak hastanın geçerli resmi bir kimlik belgesi yoksa önce hastane yatışı yapılır ve tedavi başlanır. İl Sağlık Müdürlüğü, tanı, tedavi ve takipleri, VSD ve hastaneler tarafından yapılan yabancı ülke doğumlu TB hastaları ile ilgili durumu İl Göç İdaresi Müdürlüğüne bildirir.

Hukuki durumundan bağımsız olarak, yabancı ülke doğumlu kişilerin de TB ile ilgili semptom ya da bulguları saptandığında tanı, tedavi, takip, temaslıların muayenesi ve gerekenlere TBE tedavisi standart uygulama şeklinde yapılır. Tıbbi işlemleri ve tedavi ilaçları ücretsizdir. Bildirim ve kayıtları standart şekilde yapılır.

Bu hastaların başka bir ülkeye nakli gerektiğinde uluslararası bildirim yapılır (bk. s. 203, Bölüm 12: Tüberkülozun Bildirimi).

Bulaştırıcı iken hastanın naklinin yapılmaması gerekir. Eğer nakil zorunlu ise, özel araçla, enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak yapılmalıdır. Hastanın bulaştırıcılığı sona erdikten sonra nakli daha uygun olacaktır.

Biyolojik Ajan Kullanımı ve TB

(Burada yer alan tanımların ve işlemlerin ayrıntıları bu rehberin ilgili bölümlerinde vardır.)

Tüberküloz enfeksiyonu (TBE) varlığında, bazı biyolojik ajanlar TB hastalığı gelişimini artırmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti TNF kullanımı ile TB riskinin 10-20 kat arttığı yayımlanmıştır (216-219). Bu nedenle, bu özellikteki biyolojik ajanları kullanacak kişilerde TB için değerlendirme yapılır. Bu değerlendirmede:

- TB hastalığı araştırılır, saptanırsa tedavi edilir. TB hastalığı varlığında biyolojik ajan kullanılmaz. TB tedavisi bitince biyolojik ajan kullanılır.
- TB hastalığı saptanmazsa TBE araştırılır, saptanırsa TB için koruyucu tedavi verilir. Koruyucu tedavinin 1 ayı tamamlanınca biyolojik ajan ile birlikte kullanılır.

- TB hastalığı ve TBE saptanmazsa, hasta periyodik olarak tetkik edilerek takip edilir.

Tüberküloz hastalanma riskini artıran biyolojik ajanları, Romatoloji, Dermatoloji, Gastroenteroloji, Nöroloji, Göğüs Hastalıkları, vd. bölümleri kullanmaktadır. Bilinen TB riskini artırdığı bilinen ilaçlardan bazıları şunlardır: adalimumab, infliximab, etanercept.

Tüberküloz hastalığı araştırması:

Bu hastalarda TB hastalığı varlığı araştırılır. Olguların yarısından fazlasında akciğer dışı (AD) TB izlenir. Akciğer TB ve dissemine TB de izlenir (220). Kullanılan biyolojik ajana göre hastalığın ortaya çıkma süresi değişkenlik gösterir. TB hastalığını araştırmada, hastanın semptomları, radyoloji bulguları, laboratuvar bulguları, TB için diğer risk faktörleri dikkate alınarak TB şüphesi varsa bakteriyolojik ve gerekirse histopatolojik ve biyokimyasal tetkikler yapılır. TBE tedavisi almış kişilerde de TB hastalığı gelişebilir.

- TB tanısı konulursa, TB tedavisi standartlara göre yapılır.
- TB tedavisi bitince hastanın kullanacağı biyolojik ajanlara başlanabilir.
- TB tedavisi sürerken, durumu acil olan hastalar özel olarak değerlendirilip biyolojik ajanlara erken başlanabilir (221, 222).

TB tedavisi görmüş hastada, sonraki dönemde TDT ve İGST kullanılmaz. Yeniden TB hastalığı düşünülen belirtiler, bulgular varsa TB hastalığı için tetkik edilir.

Önceden TB tedavisi almış kişilerde, önceki tedavinin düzenliliği, kullanılan ilaçlar, kullanım süresi sorgulanır. Hastanın kayıtları varsa incelenir. TDT ve İGST'nin yararı olmaz, yapılması da önerilmez.

Tüberküloz enfeksiyonu (TBE) araştırması:

TBE saptanırsa TBE için koruyucu tedavi verilir. TBE saptanmasında Dünya'da 3 test grubu vardır.

- Tüberkülin deri testi (TDT),
- İnterferon gama salınım testi (İGST),
- Tüberküloz deri testleri (TBDT) (henüz ülkemizde yoktur).

TDT, BCG aşısından etkilenir. İGST ve TBDT ise BCG'den etkilenmez.

TDT 15 mm ise, İGST pozitif ise, bu testler tekrar yapılmaz. TBE saptanmayan hastalarda yılda bir kez TBE taraması uygundur.

Ülkemizde TBE için romatolojik erişkin hasta grubunda TDT kullanıldığında pozitiflik için eşik değer 5 mm kabul edildiğinde TBE saptanma oranı %70-80'dir. Toplumda genel olarak TDT pozitifliği BCG aşılılarda 15 mm, BCG aşısı olmayanlarda 10 mm kabul edilmektedir. Bu nedenle, 5 mm değerın pozitif kabul edilmesi normalden daha fazla kişiye TBE tedavisi ihtiyacı doğurmaktadır.

Çocuklarda biyolojik ajan kullanımı için TDT pozitiflik sınırı 10 mm kabul edilir.

TBE için Türkiye'de İGST kullanıldığında ise, TBE saptanma oranı %20-30 arasındadır. Bu rakam daha gerçekçidir.

Bugün için biyolojik ajan kullanacak hastalarda TBE'yi saptamada İGST kullanılması önerilmiştir. TDT için 5 mm sınır değer gerçekçi değildir.

TBE tedavisinin ilk 1 ayı tamamlanınca biyolojik ajan kullanımına başlanabilir, bu tarihten sonra koruyucu tedavi ve biyolojik ajan birlikte kullanılır. Hastalığına bağlı ciddi organ tutulumu olan ya da hayatı tehdit eden durumlarda koruyucu tedavi ile biyolojik ajan birlikte kullanılabilir.

TBE tedavisi, biyolojik ajan erken kesilse bile yeterli süreye tamamlanmalıdır. Koruyucu tedavi sırasında takip dışı kalan hastalar, tekrar başvurunca, aktif hastalık araştırılır. Aktif hastalık saptanmazsa koruyucu tedavi yeniden planlanır.

TBE tedavisi kullanmış hastada periyodik takiplerde TB hastalığı olup olmadığı araştırılır. Eğer bulaştırıcı bir TB hastası ile yeni, uzun süreli ve yakın teması varsa, yeniden koruyucu tedavi vermek açısından değerlendirilir.

Biyolojik ajan kullanan hastaların periyodik takibi:

TB tedavisi ya da TB koruyucu tedavisi kullanmış ya da ikisini de kullanmamış biyolojik ajan kullanan kişiler periyodik olarak takip edilir. Semptomu yoksa 3 ayda bir, semptomu varsa hemen bir uzman tarafından incelenmelidir. TB hastalığı değerlendirilmesi yararlıdır.

Takiplerde TB hastalığı saptanırsa tedavi edilir. TB hastalığı tedavisi başladıktan sonra ve biyolojik ajan kesilirse klinik tablo kötüleşebilir.

TB bulaşması açısından riskli ortamlarda çalışan kişilere biyolojik ajan başlanması kararı verildiğinde çalışma ortamının değiştirilmesi önerilir.

Biyolojik ajan kullanımı ve TB kayıt sistemi:

Biyolojik ajan kullanan hastalar için bir kayıt sistemi olmalıdır. Bu sisteme, hasta takibinde gerek duyulan her zaman ulaşılabilmelidir. Bu sistemde:

- Hasta demografik bilgileri
- Biyolojik ajan kullanımını gerektiren hastalığı, süresi
- Hastanın kullandığı ilaçlar ve başlangıç-bitiş tarihleri
- TDT, İGST yapılma tarihleri ve sonuçları
- TB hastalığı tedavisi verildiyse, hastalığın olgu tanımı (tutulan organ, kaçınıcı tedavi olduğu, bakteriyolojik durum) ve tedavi ilaçlarının başlangıç ve bitiş tarihleri
- TBE tedavisi verildiyse, ilacın adı, başlangıç-bitiş tarihleri
- Hastanın takiplerinde TB ve TBE için değerlendirme yapıldığı tarihlerdeki bilgiler.



14.

**SAĞLIK
KURUMLARINDA
VE DİĞER YERLERDE
BULAŞMANIN
ÖNLENMESİ VE
KONTROLÜ**

14. SAĞLIK KURUMLARINDA VE DİĞER YERLERDE BULAŞMANIN ÖNLENMESİ VE KONTROLÜ

Ülkemizde sağlık çalışanlarında TB'nin topluma göre daha fazla görüldüğü değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Hastanelerde hemşirelerin ve hizmetli personelin en fazla basil ile karşılaştığı bilinmektedir (213).

TB bulaşmasının önlenmesinde Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün rehberleri kapsamlı bilgi içermektedir (223, 224).

TB bulaşmasının önlenmesi için bir dizi önlem alınır. Bu önlemler, hiyerarşik açıdan en önemliden en az önemli olana doğru sıralanır: En önemlisi yönetsel önlemler, ikinci sırada mühendislik önlemleri ve son olarak kişisel koruyucu maske kullanımındır.

TB bulaşmasının önlenmesinde, bulaştırıcı olgulara hızla tanı konulması ve tedavi başlanması önemlidir. En çok bulaşma, tanı öncesinde olmaktadır. Özellikle de şüphelenilmeyip tanı konulmamış bulaştırıcı TB olguları önemli bulaş kaynağıdır.

I. YÖNETİMSEL ÖNLEMLER

Uygulama Planı

Sağlık kurum ve kuruluşlarında, TB bulaşmasının değerlendirilmesi ve önlenmesine yönelik önlemlerle ilgili yazılı bir plan olmalıdır. Bu plan, basilin bulaşma riskini, bu riskin yüksek olduğu yerleri ve koşulları belirtir; alınacak önlemleri, yönetimle ilgili, mühendislikle ilgili ve bireysel olarak belirler. Bu planda belirlenmiş olan durum ve önlemler konusunda yıllık yeniden değerlendirmeler yapılarak planın geliştirilmesi gereklidir.

Triaj

Tanı konulmamış TB kuşkulu hastaların diğer hastalardan ayrılması için çaba gösterilir. Sevki gelen hastalar genel polikliniklere girmeden TB ile ilgili bir poliklinik ya da klinikte görülür.

Erken Tanı

TB hastalığı ayırıcı tanıda akıldan çıkarılmamalıdır. Semptomlar, muayene bulguları, radyoloji ve laboratuvar bulguları ile TB hastalığı şüphesi oluşur. Tanıyı bakteriyolojik testlerle hızla kesinleştirmek gerekir. Şüphe edilip araştırılmadığı sürece tanı konulmayabilir. Bakteriyolojik tetkikin en geç 24 saat içinde sonucu verilmelidir.

Gecikmeden Tedaviye Başlamak

TB hastalarına tanı konulunca gecikmeden tedaviye başlamak gereklidir. TB tedavisi ile hastanın balgamındaki basil sayısı hızla azalmaktadır. Tedaviye başlanan hastaların balgamlarındaki basil sayıları kantitatif olarak belirlendiğinde görülmüştür ki, günler içinde basil sayısı çok büyük hızla düşmektedir (13). Bu arada hastanın öksürük sayısı da azalmaktadır (14). Tedavi başlanan hastaların hızla bulaştırıcılıklarını yitirdikleri bilinmektedir. Bu nedenle TB tedavisi için “kimyasal karantina” deyimini kullanılmaktadır.

Hastanın hastanede tedavisi düşünülüyor fakat yatışı gecikiyorsa, bakteriyolojik tanıdan sonra hemen tedaviye ayaktan başlanmalıdır.

Hastanede Hastaların İzolasyonu

Bulaştırıcı TB hastaları (özellikle balgam yayması pozitif olanlar) hastaneye yatırılınca mutlaka izole edilmelidirler. TB'den şüphelenilen bir hasta, tanı konulana kadar bulaştırıcı TB kabul edilmelidir ve buna uygun şekilde izole edilmelidir. Bulaştırıcı olmayan TB hastası için özel önlem almak gerekmez.

TB hastası bir izolasyon odasına alınmalıdır. Tek kişilik oda sağlanamıyorsa, TB hastaları ile TB dışı hastalar ayrı odalara alınmalıdır. Dirençli hastalar varsa, onları diğer bir odaya almak gerekir. Oda kapıları kapalı tutulmalıdır. Negatif basınç sağlayıcı havalandırma sistemi yoksa, pencereler olabildiğince açık tutulmalıdır.

Öksürük ya da hapşırık sırasında ağızlarını kâğıt bir mendille kapatmaları gerektiği hastalara belirtilmelidir. Odalarından çıkarken cerrahi bir maske takarak çıkmaları sağlanmalıdır. Bazı maskelerin ekspirasyonda açılan kapağı (valfi) vardır (dışarıya hava verir), bunlar hastanın takması için uygun değildir.

Ziyaretçilerle açık havada (balkonda) görüşmeleri sağlanmalı, ziyaret süreleri çok kısa tutulmalıdır. Ziyaretçilerle görüşürken hastanın maske takması istenmelidir.

Hastanın çarşaflarının, kullandığı tabak, kaşık, bardağın yıkanması normal şekilde yapılır, yüzeylerin dezenfektanlarla temizlenmesi önerilir.

Hastaların balgam çıkardıkları kaplar tek kullanımlık olmalı ve yakılarak imha edilmelidir.

Personelin Eğitimi

TB hastası ile karşılaşan sağlık kurumlarında personelin, verem basilinin bulaşması ve buna karşı alınacak önlemler konusunda eğitilmeleri gereklidir.

SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA TB TARAMASI

Sağlık çalışanlarında TB insidansı toplumdan yüksektir. Bu nedenle işi girişte ve belirli aralıklarla sağlık kurumunda çalışanların TB açısından taranması ve kayıt tutulması gereklidir.

A. İşe girişte tarama:

1. Tüm sağlık çalışanları işe girişte taranır.
2. İşe girişte tüberkülin deri testi (TDT) yapılır; TB semptomu ve akciğer filmi ile TB hastalığı şüphesi araştırılır.
 - a. TB şüphesi varsa tanısal işlemler yapılır (3 kez balgamda ARB ve TB kültürü, moleküler test gereklidir, diğer testler duruma göre belirlenir).
 - b. TB tanısı konulursa TB tedavisi verilir.
 - c. TB tanısı konulmazsa TDT ya da İGST ile TB enfeksiyonu için değerlendirme yapılır.
3. İşe girişte yapılan tüberkülin deri testi (TDT) sonucunda:
 - a. TDT pozitif ise (BCG'lilerde 15 mm ve üzeri, BCG'sizlerde 10 mm ve üzeri pozitif) TB için koruyucu tedavi verilir* (Koruyucu tedavi verilmeden TB hastalığı dışlanmalıdır).
 - b. TDT negatif ise, 1-4 hafta sonra güçlendirici etkiyi (booster etkiyi) araştırmak için ikinci kez TDT yapılır. Bu ikinci TDT (booster) sonucu başlangıç TDT sonucu olarak kaydedilir; sonraki taramalarda bu sonuç esas alınır.
 - i. İkinci TDT pozitif ise TB için koruyucu tedavi verilir* (Koruyucu tedavi verilmeden TB hastalığı dışlanmalıdır).
 - ii. İkinci TDT negatif ise periyodik tarama yapılır.

* Olanak varsa, ilk testte ya da ikinci testte (booster) TDT pozitif gelen personel, koruyucu tedavi kararı verilmeden önce interferon gama salınım testi (İGST) ile değerlendirilir. İGST sonucu negatif ise TB koruyucu tedavi önerilmez, pozitif bulunursa önerilir (Ülkemizde BCG yapıldığı için, TDT'ye göre İGST daha özgündür).
4. Sonuçlar personel dosyalarına kaydedilir.

B. Sonraki taramalar:

Sağlık alanında çalışan kişilerin TB basiliyle karşılaşma riski değerlendirilir. Bu değerlendirmeye göre TB basili ile sık karşılaşanlara yılda 1 kez, daha seyrek karşılaşanlara 2 yılda bir kez tarama yapılır. Bazen yoğun TB basili teması sonrası da tarama gerekebilir.

1. TB semptomu ve akciğer filmi ile TB hastalığı şüphesi araştırılır.
 - a. TB şüphesi varsa tanısal işlemler yapılır (3 kez balgamda ARB ve TB kültürü gereklidir).
 - b. TB tanısı konulursa TB tedavisi verilir.
2. Daha önce TDT pozitif bulunmuşsa TDT tekrar yapılmaz.
3. TDT daha önce (booster etki dahil) negatif bulunmuşsa TDT tekrarı yapılır.
 - a. TDT konversiyonu olursa (negatif TDT'nin 6 mm artması ve pozitif olması ya da 10 mm artması konversiyondur) koruyucu tedavi verilir. TDT konversiyonu durumunda İGST önerilmez (Koruyucu tedavi vermeden önce TB hastalığı dışlanmalıdır).
 - b. TDT konversiyonu olmazsa periyodik tarama sürdürülür.
4. Sonuçlar personel dosyalarına kaydedilir.

C. Periyodik tarama yapılması gerekenler:

1. Göğüs hastanelerinde çalışan ve TB hastası ile karşılaşma olasılığı olan bütün personel.
2. Göğüs dışı hastanelerde; tüberküloz laboratuvarı, balgam alma yeri, balgam indüksiyonu, kesin tanıya ya da şüpheli tüberküloz hastası olan yerler ile bu bölümlerle hava değişimi olan yerler; göğüs ve enfeksiyon hastalıkları servis ve polikliniği, radyoloji, solunum fonksiyon testi, bronkoskopi, entübasyon, laringoskopi, ağız dış sağlığı birimi çalışanları; HIV/AIDS kliniği, acil servis, yoğun bakım, TB dışı laboratuvar.
3. Ayakta tedavide; verem savaşı dispanseri ve mobil tarama ekibi.

D. Periyodik tarama yapılması gerekmeyenler:

1. Göğüs hastanesi dışındaki hastanelerde: idari alanlar (hasta ya da şüpheli teması olmayan yerler, örneğin ayrı bina); ayakta tedavi, TB dışı laboratuvar, ameliyathane, cerrahi servisi dahil diğer servisler
2. ASM, TSM, 112, ana çocuk sağlığı merkezi çalışanları.

II. HASTANEDE VE VSD'DE MÜHENDİSLİK ÖNLEMLER

Bulaştırıcı TB hastalarının yattığı odaların **negatif basınçlı** olması önerilmektedir. Negatif basınçlı odalar hasta sayısını da dikkate alarak, belirlenmiş hastanelerde yeterli sayıda hazırlanmalıdır. Odadan havalandırma yöntemi ile alınan hava UV olan kanaldan ya da HEPA filtreden geçtikten sonra dışarıya ya da aynı ortama verilmelidir.

TB hastalarının bulunduğu ortamları **havalandırmak**, bu ortamlara temiz hava sağlamak, havadaki bulaştırıcı partikülleri seyreltir. Bulaşma olasılığını azaltır.

Bulaştırıcı TB hastalarının yattığı odalarda doğal havalandırma var ise bunların sürekli ölçülmesi ve yeterli düzeyde olması için ek önlemler alınır. Bu odalardan koridorlara ve diğer odalara basıl gitmemesi için önlem alınır.

Bu odalarda kapı ve pencereden dışarıya hava geçişini önlemek gerekir; oda havasını da saatte en az 6-12 kez değiştirecek bir havalandırma uygulanmalıdır.

Odalara, TB hastalarının bulunduğu koridor ve bölümlere **ultraviyole (UV)** lamba takılması daha ucuz bir uygulamadır. UV-C lambası takılırken şunlara dikkat edilmelidir. Her 20 m² alana 2 adet 15 Watt'lık ampul önerilmektedir. UV-C lambaları gece ve gündüz açık kalacağından, açma kapama düğmesi, kilit altında olmalıdır. UV-C lambalarının göze ve cilde yan etkileri olduğundan, lambanın altını ve yanlarını kapatan plakalar ışığın görülmesini engellemelidir. Yerden yüksekliğinin 2 metre olması yeterlidir. Böylece lambalar üst oda havasına ışın verecekler ve üst oda bölgesinde havadaki basiller öldürülmüş olacaktır. Odadaki hava hareketi sonucunda üstte basili ölen hava, alt oda bölgesindeki hava ile sürekli yer değiştirmektedir.

Başka bir UV uygulaması şöyledir: Odadan alınan hava, içine UV lambalar konulmuş boru (lar) dan geçirilerek tekrar odaya verilir. Bu sistemde havanın hareketini sağlayan sistem ses yapmaktadır. Bu sistemin dezavantajı, sadece cihazın olduğu yerdeki havanın tekrar tekrar UV'den geçmesine yol açabilmektedir. Bu da tüm oda havasının değişimini sağlamamaktadır.

UV lambaların belirli aralıklarla temizlenmesine ihtiyaç vardır. UV lambaların kullanım süresi için, üreticinin önerileri dikkate alınır. Etkili

olduğunun gösterilmesi için UV-metre kullanılır. UV- metre yok ise, her bir UV lamba için bir kayıt tutulur. Bu kayıt ile temizlenme zamanları ve kullanım süreleri izlenir.

HEPA (yüksek etkinlikli partikül) filtresi uygulamasında da odadan alınan hava bu filtrelerden geçirilerek tekrar odaya verilmektedir. Bunun için bir fan sistemi kullanılmaktadır. Ancak hem pahalı hem de ses yapan bir sistemdir.

III. KİŞİSEL KORUYUCU ÖNLEMLER

A. MASKE KULLANIMI

Kullanılacak maske, TB basillerini filtre edebilecek yetenekte (FFP2 ve FFP3) ve yüze iyi oturan tipte olmalıdır. Kirlenme ya da yırtılma olmadıkça bir maske kullanılabilir. (Not: N95, Amerika ve Hindistan standardıdır. Ülkemizde Avrupa standardı olan FFP2 ve FFP3 kullanılır.)

TB hastalarının bulunduğu odaya giren her kişi, koruyucu maske kullanır.

Odasından dışarı çıkan hastanın cerrahi maske kullanması gereklidir.

Yoğun basil olan ortamlarda bulaşma fazla olduğu için personelin özellikle koruyucu maske kullanmasına gerek vardır. Bronkoskopi, balgam indüksiyonu, öksürük yaratan diğer işlemler, nebülizatör ile tedaviler sırasında çok yoğun basil çıkabilir.

B. EVDE KORUNMA ÖNLEMLERİ

TB hastalarının evde tedavisi ile hastanede tedavisi arasında aile bireylerine bulaştırma açısından fark yoktur; hasta yakınlarında yıllar içinde hastalanma oranında ya da deri testi konversiyonları arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir (225).

Hastanın balgam çıkardığı kap varsa, tuvalete boşaltılmalı; balgam çıkarılan kap atılamıyorsa yıkanıp kaynatılmalıdır. Mutfakta kullanılan malzemeler (bardak, tabak, kaşık, vb.), yatak örtüleri, vb. için normal temizlik işlemlerinin yapılması yeterlidir.

Hastalara verilen temel TB eğitiminde ve bilgi içeren broşür, kitapçık gibi materyalde, bulaşmanın hava aracılığıyla ve solunum yoluyla olduğu belirtilmeli ve **öksürük ya da hapşırık sırasında ağızlarını kâğıt ya da bez bir mendille kapatmaları** gerektiği belirtilmelidir.

TB hastalarının bulunduğu ortamları **havalandırmak**, bu ortamlara temiz hava sağlamak, havadaki bulaştırıcı partikülleri seyreltir. Bulaşma olasılığını azaltır. Odanın güneş görmesi, ortamdaki basilleri öldürür. Hastanın en azından balgam mikroskopisi negatif olana kadar ayrı bir odada kalması da önerilmelidir.



15.
BCG
(BACILLE
CALMETTE-GUÉRİN)
AŞISI

15. BCG (BACILLE CALMETTE-GUÉRİN) AŞISI

Fransa'da Calmette ve Guérin 1920'li yıllarda BCG aşısını, bovin tip TB basillerini 13 senelik bir sürede sadece safralı ve gliserinli patates üzerinde 230 defa kültürden kültüre aktararak üretmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, bu şekilde üretilen basillerin, insanlarda hastalık yapmadığı, fakat TB basiline karşı insan organizmasında bir direnç oluşturduğu belirlenmiştir. Bu şekilde virülansı azaltılmış, canlı, yani hastalık yapmadan direnç kazandıran basile, basilin ve bulucularının isimlerinin baş harfleri alınarak kısaca BCG ismi verilmiştir. TB için yeni aşı çalışmaları sürdürülmekle birlikte, BCG günümüzde TB'ye karşı uygulamada kullanılan tek aşıdır. Doğumdan itibaren uygulanabilir.

BCG, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden miliyer, menenjit TB gibi durumların ortaya çıkışını azaltır (226, 227). 12 kohort çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde BCG'nin akciğer TB'den koruyuculuğu 11 çalışmada %44-99 arasında bulunmuş, bir çalışmada ise koruyucu olmadığı belirtilmiştir (228). Bu çalışmada yenidoğan döneminde yapılan BCG aşısının daha yüksek düzeyde bir koruma sağlarken, okul çağında yapılan aşının orta düzeyde bir koruma sağladığı bildirilmiştir. BCG'nin koruyuculuğu, ülkemizde erişkinlerde %72,7 iken, 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur (229). Altı randomize kontrol çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, aşının ağır TB hastalarında %85 azalma sağladığı gösterilmiştir (230). BCG'nin miliyer ve menenjit TB üzerine etkisinin değerlendirildiği 14 vaka kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde ise TB menenjitlerde %73, miliyer TB'de ise %77 azalma sağladığı gösterilmiştir (231).

BCG aşısı TB dışında *M. leprae*'nin etken olduğu Lepra ve *M. ulcerans*'ın etken olduğu Buruli ülseri hastalıklarını önlemede de etkilidir (232).

Bebeklikte yapılan BCG aşısının koruyuculuk süresi bir meta-analizde 15 yıl olarak belirtilmiştir (228). Kuzey Amerika ve Alaska'da yaşayan yenidoğan döneminde aşılanan yerlilerde koruyuculuğun 50-60 yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir (233). İngiltere'de 12-13 yaşlarında okul çocuklarına uygulanan BCG'nin koruyuculuğunun 20 yıla kadar olduğu gösterilmiştir (234). Tekrarlanan aşının ek koruyuculuk sağladığı düşünülmektedir.

KULLANMA SÜRESİ:

Sulandırılmadan, oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8°C de 1-2 yıl etkinliğini korur. Işığa ve ısıya karşı çok dayanıksızdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekir. Sağlık personelinin, aşının prospektüsünü okuması gerekmektedir.

Kendi sulandırıcısı dışında herhangi bir sulandırıcı ile kesinlikle sulandırılmaz. BCG aşısı sulandırıldıktan sonra dağılmayan parçacıklar ya da yabancı madde ihtiva ediyorsa, kullanma süresi dolmuşsa, ampuller üzerinde etiket yoksa, ampul çatlaksa kesinlikle kullanılmaz. Işığa ve ısıya duyarlı olduğu kadar, donmaya da hassastır. Sulandırılmış aşı buzdolabının içinde saklanır, buzlukunda ya da kapağında muhafaza edilmez.

UYGULAMA TEKNİĞİ:

1. BCG aşısı 1 ml'lik, bir kullanımlık diziyem taksimatlı enjektörlerle sol omuz deltoid bölgesine, deri içine (intradermal) 0-12 aylık bebeklere 1/2 diziyem (0.05 ml), daha yüksek yaş gruplarına 1 diziyem (0,1 ml) uygulanır.
2. Enjektörlere aşı çekilirken, aşı ampulüne hava verilmez.
3. Aşı uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.
4. Aşı yapılacak yerin cildi sol elin iki parmağı arasında gerilir ve enjektör cilde paralel gelecek şekilde tutularak deri içine girilir. Cildin en üst tabakalarına uygulanması BCG'nin komplikasyonlarını azaltır. İğne deri içine sokulurken, açık ucunun yukarı gelmesine ve açık ucunun tamamen deri içine girmiş olmasına dikkat edilmelidir. İğne deri içindeyse hafif bir direnç hissedilir ve enjeksiyondan sonra deride 5-6 mm bir kabarcık (papül) olmalıdır. Eğer bir direnç hissedilmez ise iğne deri altına girmiştir.
5. Ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğuk taşıma kabına (frigoya) konur, masa üstünde bekletilmez.

Aşı yerinde oluşan 5-6 mm çapındaki papül 20-30 dakikada kaybolur. Daha önce TB basili ile karşılaşmamış olan kimselerde, aşı yapıldıktan 3-4 hafta sonra, aşı yerinde bir nodül oluşur. Bu nodül kızarıp ve 6. haftaya doğru

hafif bir şekilde akar, 8. haftada kabuk bağlar ve sonraki birkaç haftada kabuk düşerek yerinde bir nedbe (skar) bırakır ve yaşam boyu kaybolmaz. Kabuk, dış tesirlerle zamanından önce düşebilir, bu durumda tekrar kabuk bağlayarak normal sürenin uzamasına neden olabilir. Nedbeleşmeyi çabuklaştırmak için antibiyotikli tozlar ve pomatlar kullanılmaz. Aşıdan sonra kırgınlık, ateş ve benzeri semptomlar görülmez. Aşının deri altına yapılması ya da steril koşullara dikkat edilmemesi sonucu deri altı apseleri oluşabilir.

Erken aşı reaksiyonu: Aşıdan sonraki bir hafta içinde aşı yerinde akıntı, yara ve şişlik oluşur. Bu, çocuğun daha önce TB basili ile enfekte olduğunu gösterir (235).

Bağışıklık yanıtı gelişmiş olacağı için üç aylıktan (90 günden) büyük çocuklara BCG aşısı yapmadan önce TDT yapmak gereklidir. Erken aşı reaksiyonuna Koch Fenomeni ya da akselere reaksiyon da denilebilir.

Koch Fenomeni, TB basiliyle daha önce enfekte olmuş ve tüberkülin alerji düzeyleri yüksek kişilerin basille tekrar karşılaştıklarında basilin girdiği yerde 1-3 gün içinde meydana gelen kuvvetli spesifik reaksiyondur. Akselere (erken) reaksiyon, basille karşılaşmış fakat henüz anti-alerjik devrede olan ya da uzun yıllar önce karşılaştığı için tüberkülin alerjisi zayıflamış olan kimselerde görülür. Böyle kimselere aşı yapıldığında aşı yerinde 3. günden sonra kızarıklık ya da akıntı olabilir.

BCG AŞISININ KOMPLİKASYONLARI:

BCG aşısı, yan etkileri az olan bir aşıdır. Aşıdan sonra görülen komplikasyonlar daha çok aşının dozu, aşılama yeri ve derinliği, aşılanan kişinin yaşı ve bağışıklık sisteminin durumuyla ilgilidir.

En sık görülen komplikasyonlar, aksiller ve servikal adenopatilerle, lokal apselerdir. Adenopatiler genellikle aşıdan 1-2 ay sonra meydana gelmektedir, fakat nadir de olsa 8-12 ay sonra ortaya çıkabilir. Fluktuasyon vermeyen (süpüre olmayan) adenopatiler için bir şey yapılması gerekmez. Genellikle kalsifiye olarak iyileşirler. Süpüre olanlar ise iğne ile aspire edilebilir veya drenaj sağlanabilir. Büyük olanlar total eksize edilebilir. İzonyazid verilmesi tedavi süresini kısaltmaz ve verilmesi önerilmez.

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda lenfadenopati olarak başlayıp, BCG'ye bağılı yaygın hastalık görülebileceğinden BCG'ye bağılı lenfadenopatisi olan hastaların izlenmesi ve yaygınlaşması durumunda bağıışıklık yetmezliğı için araştırılması önerilir. Hücresel bağıışıklık sisteminin etkilendiğı doğumsal ve kazanılmış bağıışıklık yetmezliklerinde; mikobakterilere karşı bağıışıklığın bozulduğı İnterlökin 12 ve İnterferon-gamma reseptör bozukluklarında aşı içeriğindeki basillerin yayılması ile lokalize veya yaygın hastalık görülebilir. Doğumda HIV ile enfekte olan ve BCG yapılan çocuklarda daha sonra AIDS geliştğinde, BCG'ye bağılı yaygın hastalığın görülme olasılığının arttığı gösterilmiştir. TB'ye yatkınlık sağılayan bağıışıklık yetmezliğı olup, BCG yapılan bebeklerin BCG'ye bağılı aktif hastalık açısından araştırılması ve aktif hastalık gösterilmeyenlerde koruma tedavisi (H ve R birlikte 9 ay süre ile) verilmesi önerilir. Çocuklarda birinci basamak tedavi rejiminde SM kullanılması önerilmediğinden *M. bovis* enfeksiyonu tedavisinde de SM yerine MOKS/LEV eklenmesi tercih edilir. Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda BCG'ye bağılı aktif hastalık varsa, *M.bovis*'in pirazinamide doğal direnci olması nedeni ile pirazinamid içermeyen 4'lü tedavi rejimi (2 ay HRE+MOKS/LEV/7 ay HR) kullanılır.

BCG aşısının nadir de olsa diğere komplikasyonları, aşı yerinde lupus vulgaris, aşı suşuyla sistemik TB enfeksiyonu (özellikle bağıışıklığı baskılanmış hastalarda), aşı suşu ile olan osteomyelit, difüz lenfadenit, hepatosplenomegali ve genitoüriner lezyonlardır.

Aşı yerinde meydana gelen geniş ve deriden yüksek hasır örgüsü görünümündeki anormal skarların (keloid) genetik nedenlerle olduğu düşünülmektedir.

Göze BCG aşısı sıçraması durumunda gözde tahriş ve nadiren ülserleşme gözlenebilir. Bu nedenle BCG aşısı yapan ve yapılan kişinin göz koruyucu takması önerilir. Göze BCG sıçradığı anda hemen serum fizyolojik veya bol suyla yıkanmalıdır. Ayrıca, bir göz doktoru tarafından muayene edilmesi ve enfeksiyon açısından yakın takip edilmesi gereklidir. Sağılık çalışanı, iş kazası raporunu doldurarak yetkililere bildirmelidir (236).

BCG AŞISININ YAPILMAMASI GEREKEN DURUMLAR

1. Konjenital immün yetmezlik ya da HIV enfeksiyonu nedeniyle immün cevabın bozulduğu durumlar,
2. Yaygın malign hastalık, lenfoma, lösemi,
3. Kortikosteroidler, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler veya radyasyon nedeniyle immün cevabın baskılandığı durumlar.
4. Ateşli hastalığı olanlar (38,5 °C'nin üzeri),
5. Aşı yapılacak bölgede deri hastalığı olanlar (egzema vs.),
6. TB hastalığı geçirenler,
7. BCG aşısı yapılmışlar (tekrarlayan BCG aşısının faydası gösterilememiştir),
8. Tüberkülin deri testi 6 mm ve üzerinde olanlar.

- BCG aşısı ile canlı viral aşilar aynı anda farklı vücut bölgesine ya da arada 1 ay süre bırakılarak yapılır. Oral aşilar ile BCG aşısı arasında böyle bir bekleme süresi gerekmez.
- Anti TNF ilaç kullanan annenin bebeğine en az 6 ay süreyle BCG yapılması kontrendikedir.

TÜRKİYE'DE BCG UYGULAMASI

Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında (Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 25.02.2008 tarihli ve 6111 sayılı genelgesi, 17.10.2011 güncellemesi) bebeklere doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilir. BCG aşısı yapılmış çocuklara, skar olsun olmasın BCG tekrar yapılmaz. BCG yapılmamış üç aylık ve daha büyük çocuklarda, 6 yaşa kadar (72 ayını doldurana kadar) önce TDT yapılır ve sonuç 0-5 mm ise aşı yapılır. TDT sonucu 6-9 mm ise aşı yapılmaz. Eğer TDT sonucu ≥ 10 mm ise ailesi ile birlikte tetkik edilir ve hastalık saptanmazsa çocuğa koruyucu tedavi başlanır. Altı yaşından sonra (72 ayını doldurduktan sonra) BCG aşısı önerilmemektedir.

BCG diğer aşılarla aynı anda yapılabilir. Canlı virüs aşılarıyla birlikte, aynı anda farklı kollardan uygulanabilir; birlikte uygulanmamışsa, kızamık aşısı önce yapılırsa BCG için dört hafta beklenir, diğer aşılarla beklemek gerekmez.

- İmmün yetmezliği olan çocuklara BCG yapılmaz.
- BCG aşısı doğumdan itibaren yapılabilir, ancak uygulama kolaylığı, daha az komplikasyon olması ve immünitenin daha kuvvetli gelişmesi için 2 ayı doldurduğunda uygulanmalıdır.
- BCG aşısı, 3. aydan sonra yapılacaksa PPD ile TDT yapıldıktan sonra sonucuna göre uygulanır.
- BCG aşılması ile ilgili olarak;
 - Kayıtlara göre BCG yapıldığı bilinen çocuklarda (skar görülsün veya görülmesin) ve BCG skarı bulunan çocuklarda herhangi bir yaşta kontrol amacıyla TDT yapılmasına gerek yoktur ve bunun sonucuna göre BCG uygulaması gerekli değildir.
 - 6 yaş üzerinde hiç aşılanmamış çocukta BCG gerekli değildir. 6 yaş altında BCG yapılmamış olan çocukta TDT sonucuna göre gerekiyorsa BCG uygulanır.

BCG'nin mesane kanserinde tedavi amacıyla kullanımı:

Mesane kanserinde mesane içi yüksek doz BCG kullanılmaktadır. Bu kullanıma bağlı sistemik klinik hastalık geliştiği kararı verilirse, hasta tedavi edilir. Lokal (üriner sistem) TB hastalığı tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak ilgili uzman tarafından konulur. Bu durumda, *M. bovis* BCG, pirazinamide dirençli olduğu için kullanılmaz. HRES (2 ay HRSE / 7 ay HR) tedavi rejimi önerilir. Tedavi süresi, pirazinamid olmadığından 9 aydır. Laboratuvardan *M. bovis* BCG olduğu gösterilmeli ve İDT sonucu görülerek tedavi rejimi konusunda daha sağlıklı karar verilir.



16.

**TB DIŞI
MİKOBAKTERİLER**

16. TB DIŞI MİKOBAKTERİLER

TB dışı mikobakteriler (TDM), “atipik”, “çevresel” olarak da adlandırılır. Dünyanın birçok yerinde doğal sulardan ve topraklardan üretilmiştir. Su aerosolleri, özellikle duŐların artması bu hastalığın artışına neden olmaktadır. TDM hastalarının çoğunluğu akciğeri sağlam kişilerde görülür. Akciğer savunmasındaki eksiklikler bazı kişilerde akciğer TDM hastalığı için en sık risk faktörleridir. Bunlar arasında bronşektazi, geçirilmiş TB, silikoz, kistik fibroz ve KOAH önemlidir (202). TDM hastaları genellikle 50 yaş üstü gruptadır.

Bu bakterilerin insandan insana bulaşması son derece nadirdir (238). Bu nedenle tedavileri zorunlu değildir, bildirim yapılmaz. TDM hastalığı tanısı sadece kültürde etken üretilmesi ile değil, klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik bulguların birleŐtirilmesi ile konulur (239, 240).

KLİNİK BULGULARI VE TANI

TDM akciğer hastalığı tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler

Klinik (her iki kriter de olmalıdır)

1. Akciğer semptomlarının bulunması ve akciğer grafisinde nodüler ya da kaviteli lezyonların ya da yüksek çözünürlüklü BT’de değişik odaklarda bronşektazi ile birlikte çok sayıda küçük nodül saptanması
ve
2. Diğer tanıların uygun şekilde dışlanması

Mikrobiyolojik

1. Balgamda iki örnekte kültür pozitifliği. Eğer sonuçlar tanısız değilse tekrar balgam yayma ve kültürleri düşünülmelidir.
Ya da
2. En az bir bronş yıkama ya da lavajında kültürde üreme
Ya da
3. Transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisinde mikobakteriye özgü histopatolojik özelliklerin (granülomatöz inflamasyon ya da ARB) olması ve TDM için pozitif kültür sonucunun saptanması
ya da
transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisinde mikobakteriye özgü histopatolojik özelliklerin (granülomatöz inflamasyon ya da ARB) olması ve bir ya da birden fazla balgam ya da bronş yıkamasında TDM için pozitif kültür sonucunun saptanması.

TDM hastalığı değişik organları tutabilir. En çok erişkinde görülür. Deride, yumuşak dokuda, lenf bezlerinde, yaygın tutulum görülebilir. Akciğer TDM hastalığında en az iki balgam kültüründe üreme olması gerekir. Balgam veremeyenlerde bronkoskopik lavaj kültüründe bir kez üreme de tanı için bakteriyolojik gerekliliktir. Tanı koymada bu bakteriyolojik sonuçlara ek olarak semptomlar ve radyolojik bulgular da uyumlu olmalıdır. Bütün bu bulgular birleştirilerek klinisyenin kararı ile tanı kesinleştirilip tedavi başlanır.

TDM türlerinden bazıları hastalık değil kontaminasyon etkeni olarak kabul edilir. *M. gordonae* genellikle hastalık etkeni değildir, laboratuvardaki kontaminasyonu gösterir. *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. celatum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. terrae*, *M. immunogenum* seyrek hastalık etkenidirler.

TDM türlerinin bazıları ise daha çok hastalık ile birlikte görülür. Bunlar: *M. avium* kompleksi, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. chelonae*.

Akciğerde sıklıkla hastalık yapanlar ise *M. avium* kompleksi, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. malmoense*, *M. xenopi*'dir.

Radyolojik olarak akciğerdeki TDM hastalığında iki grup görünüm söz konusudur:

- Nodül ve bronşektazi olan grup: Akciğerde minik nodüller, tomurcuklu ağaç görünümü, bronşektazi görülür. Ağırlıklı olarak orta lob ve lingula tutulur. Bazen konsolidasyon da olabilir. Bu grup hastalarda altta yatan başka bir hastalık genellikle yoktur. Zayıf ve ince yapılı, uzun boylu, narin beden yapılı bu kişilerde skolyoz, pektus ekskavatum, mitral kapak prolapsusu da görülebilir.
- Fibrozis ve kavite olan grup: Görünümü genellikle tipik TB'ye benzer. Üst lobları tutan, kaviteli bir hastalık vardır. Bu hastalarda amfizem, bronşektazi gibi bir zemin vardır.

LABORATUVAR

Tanı için kullanılan örnekler, balgam, uyarılmış balgam, bronş yıkamaları, bronkoalveolar lavaj ya da transbronşiyal biyopsilerdir. Farklı günlerde alınmış en az iki balgam örneği alınmalıdır. Mikroskopik inceleme sonrası mutlaka katı ve sıvı besi yerine ekilmelidir. Bir haftada üreme olabileceği gibi, 8 haftalık bekleme süresinin 12 haftaya uzatılması da söz konusu olabilir (13).

Laboratuvarında örneklerin TB'nin kültürde üretilmesi ile benzer yolla TDM'ler üretilir. Eğer TDM şüphesi varsa örneğe ve olası basile göre laboratuvar yöntemlerinde değişiklik yapılabilir.

TDM saptandığında bulaşıcı olmadığı için, biyogüvenlik önlemlerine gerek kalmaz Genetik ve fenotipik testler yapılanaya kadar bu basilin TB olmadığı bilinmediğinden biyogüvenlik düzey 3 laboratuvarında çalışılır. Bazen TDM varken aynı zamanda TB basili de olabilmektedir. Laboratuvarında eğer sadece TDM kolonileri görülen üremeler oluyorsa bu kültürler artık güvenlik önlemi gerekmeden işlenebilir.

TDM, onlarca yıldır klasik olarak büyüme hızı, koloni morfolojisi, koloni rengi gibi büyüme özellikleri yanında biyokimyasal testler ile TB'den ayırt edilmeye çalışıldı. Son yıllarda büyüme özelliklerine, MPT 64'ün varlığını gösteren kromatografik bir test önemli bir katkı sağlamıştır. TDM olduğu anlaşılınca, moleküler testlerle ("line probe" testleri) kullanılarak tür adları belirlenir. Bu yöntemle tanı konulamayan türler için spoligotipleme ve en son tüm genom dizi analizi yapılabilmektedir.

Saptanan TDM türü için İDT yapılıır. Hızlı üreyen mikobakterilerde İDT önemlidir. *M. avium* komplekste makrolit (ve amikasin) (241), *M. kansasii*'de RİF direnci çalışılması önemlidir.

TEDAVİ

TDM nedenli akciğer hastalığı tanısı konulması, tedaviyi zorunlu kılmaz. Tedavi başlama kararı dikkatle verilmelidir. Hastalığın şiddeti, hastalığın ilerleme riski, ek hastalıkların olması ve tedaviden göreceği yarar dikkate alınmalıdır. Tedavi verilmeyen hastaların periyodik takiplerine gerek vardır.

Tedavi rejimi, etkene ve İDT sonuçlarına göre düzenlenir. Tedavide başarılı olacak bir rejim oluşturmak esastır. Tedavi yanıtları genellikle TB'ye göre daha az başarılıdır. Birkaç ilaçtan oluşan bileşik tedavi uzun sürelidir.

Başlanan tedaviyi hastanın tahammül etmesi önemlidir. Eğer ilaçları kullanırken yan etki ya da tahammülsüzlük olursa tedavi değişiklikleri gerekebilir.

Tedavinin izlenmesinde bakteriyolojik takip esastır. Her ay mümkün değilse 2-3 ayda bir bakteriyolojik takip önerilir. Klinik ve radyolojik bulgular takipte kullanılır. Her kontrolde akciğere ait ve sistemik semptomlar kaydedilmelidir.

Tedavi tamamlandıktan sonra hastanın nüks gelişimi açısından periyodik olarak izlenmesi gerekir.

VSD'DE TDM SAPTANDIĞINDA YAPILACAKLAR

Hastada aynı anda hem TB basili hem de TDM basili saptanırsa, önce TB tedavisi tamamlanır. Sonra TDM için değerlendirme yapılır.

Hastada üreyen bakterilerde TB basili yok ve üreyen basiller TDM ise, hasta ilgili merkeze danışılır. Bu arada hastaya verilmekte olan tedavi sürdürülür.



17.

EKLER

17. EKLER

EK 1. END TB STRATEJİSİ (TÜBERKÜLOZU BİTİRME STRATEJİSİ) VE BİRLEŞMİŞ MİLLETLER YÜKSEK DÜZEY TOPLANTISI

A. END TB STRATEJİSİ (TÜBERKÜLOZU BİTİRME STRATEJİSİ)

Giriş: Son 25 yılda DSÖ tarafından önerilen TB kontrolü stratejileri şunlardır:

- Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGTS), 1994-2005;
- Stop TB stratejisi, 2006-2015;
- End TB stratejisi, 2015 sonrası.

Dünya Sağlık Asamblesi 2014 Mart ayında DSÖ'nün End TB Stratejisini benimsedi (242, 243). Bu strateji, TB'ye karşı yürütülen mücadelenin güçlenmesini artırmak ve küresel TB salgınını sonlandırmayı amaçlamaktadır. DSÖ tarafından geliştirilen bu strateji 2035'te TB insidansında %90 düşüş sağlamayı hedeflemektedir. Bu Strateji, sağlıkla ilgili Sürdürülebilir Gelişme Hedeflerinin üçüncüsü içinde "TB salgınını sonlandırmak" başlığı altında yer almaktadır. TB'nin tanı ve tedavisinde önemli başarılar sağlanmıştır. Bunun yanında TB'nin sadece biyomedikal ve halk sağlığı sorunu olmadığı aynı zamanda yoksullukla ilişkili olduğu görülmektedir; yoksulluk sürdükçe TB sorunu da sürecektir. End TB Stratejisi, sağlık ve sosyal müdahalelerin bütünlüklü bir karışımını içermektedir. Bu nedenle ülkelerin TB salgınını bitirmek için hem sağlık kapsamını hem de sosyal koruma kapsamını güçlendirmesi gereklidir. Buna ek olarak yeni araçlara da ihtiyaç vardır: TB enfeksiyonu ve hastalığı tanısında hasta başı bir test, hastalık ve enfeksiyon tedavisinde daha kısa süreli ve daha iyi rejimler ve maruz kalma öncesi ve sonrası bir aşı gereklidir (Şekil 9). Aşağıda bu stratejinin temel unsurlarının bir özeti verilmiştir.

VİZYON: Tüberkülozsuz bir dünya

– TB'ye bağlı ölümler, hastalık ve yakınmaların sıfırlanması

AMAÇ: Küresel TB epidemisinin bitmesi

2015 Sonrası Küresel TB Stratejisinin Bileşenleri

TB hastalığı olan herkesin, yıkıcı maliyetler ya da sosyal etkilerle karşılaşmaksızın yüksek kalitede tanı, tedavi, bakım ve korunmasını garantileyecek kritik girişimleri bir araya getirir.

1. Bütüncül, hasta odaklı bakım ve önleme
 - ERKEN TANI: Tüm hastalara İDT ve temaslılar ile yüksek risk gruplarının sistematik taramasını içeren erken tanı.
 - TEDAVİ: İlaça dirençli TB dahil TB'li her kişinin tedavisi ve hasta desteği
 - HIV: TB/HIV ortak aktiviteleri ve ek hastalıkların yönetimi
 - KORUMA: Yüksek risk taşıyan kişilerin koruyucu tedavisi ve TB'ye karşı aşılama
2. Cesur politikalar ve destek sistemleri
 - Politik kararlılık, TB bakımı ve korunması için yeterli kaynaklarla birlikte.
 - Toplulukların, sivil toplum kuruluşlarının ve bütün kamu ile özel bakım sağlayıcıların katılımı
 - Evrensel sağlığı kapsayan politika ve düzenleyici yapılar: olgu bildirimi, ölüm kaydı, kaliteli ilaç ile ilaçların akılcı kullanımı ve enfeksiyon kontrolü için.
 - Sosyal koruma, yoksulluğu azaltma ve TB'nin diğer belirleyicilerine yönelik aktiviteler.
3. Yoğunlaştırılmış araştırma ve yenilikçilik
 - Yeni araçların, girişimlerin ve stratejilerin keşfi, geliştirilmesi ve hızla kabulü
 - Uygulamaların ve etkinin en iyi hale getirilmesi için araştırma yapmak ve yenilikleri desteklemek

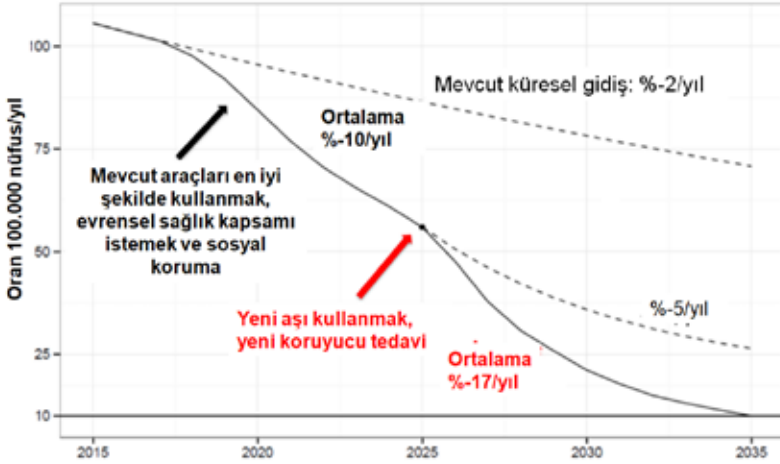
2015 Sonrası Küresel TB Stratejisinin İlkeleri

TB ölümlerini ve hastalığı aşağı çekmede Stratejinin başarısı, her bir sütunda özetlenen girişimlerin uygulanması sırasında ülkelerin anahtar ilkelere saygı göstermesine dayanır.

- A. Hükümetin yöneticiliği ve sorumluluğu, izleme ve değerlendirme ile birlikte
- B. Sivil toplum ve topluluklarla güçlü bir koalisyon kurmak
- C. İnsan haklarını, etiği ve eşitliği korumak ve geliştirmek
- D. Ülke düzeyinde strateji ve hedeflerin uyarlanması, küresel iş birliği ile

Tablo 30. 2015 Sonrası Strateji Hedefleri

GÖSTERGELER	KİLOMETRE TAŞLARI		HEDEFLER	
	2020	2025	SGH 2030*	End TB 2035
2015 ile kıyaslandığında	2020	2025	SGH 2030*	End TB 2035
TB ölüm sayılarında azalma	%35	%75	%90	%95
TB insidansında azalma	%20	%50	%80	%90 (~10/100.000)
TB'ye bağlı yıkıcı maliyetlerle karşılaşan TB'den etkilenmiş ev halkı yüzdesi	%0	%0	%0	%0



Şekil 9. 2035 Hedeflerine Ulaşmada Küresel TB İnsidans Hızlarında Arzu Edilen Düşüş

Ülkeler Stratejiyi Nasıl Uyarlayabilir?

Başarmak için, var olan programlar tarafından edinilen kazanımların üzerine stratejinin yapılandırılması ve bunun ötesine geçerek daha geniş sistemlerin yanıtını oluşturmak gerekir. Bunun içinde, daha başarılı TB yöneticiliği, kararlılık ve farklı koşullarda iş birliği gerekir.

Stratejiyi uygulamak için ülkeler ve ortakların ihtiyaç duydukları:

SAVUNUCULUK

- Yüksek düzeyde politik kararlılık
- Çok sektörlü iş birliği
- Stratejinin uyarlanması ve uygulanmasını yönetmek için yüksek düzeyde ulusal mekanizmalar için
Savunuculuk yapmak ve başarmak gerekir.

BAŞLANGIÇTA HAZIRLIKLI OLMAK

- TB'nin durumu: "epideminizi bilmek"
- Var olan yanıtın durumu ve sağlık sistemi kapasitesi
- Politika ve düzenleyici çerçeveyi
Değerlendirmek gerekir.

İŞ BİRLİĞİ

- İlgili değişik bakanlıklar ve daireler arasında, örneğin sağlık, ekonomi, eğitim, beslenme, sosyal-yardım, adalet, iş, taşıma ve göç
- Hastalar, etkilenen topluluklar ve sivil toplum ile
- Özel sektör ile
- Ulusal ve uluslararası destekçiler ve ortaklar ile İş birliği yapmak.

B. BİRLEŞMİŞ MİLLETLER YÜKSEK DÜZEY TÜBERKÜLOZ TOPLANTILARI

Birleşmiş Milletler (BM) 26 Eylül 2018 yılında yüksek düzey bir toplantı yapmıştır. Bu toplantıda, üye ülkeler tarafından 4 küresel hedef için taahhütlerde bulunmuştur (244). Bu hedefler ve 2022 verileriyle gerçekleşme oranları (245) Tablo 31’de sunulmuştur:

Tablo 31. End TB Stratejisinin 2018-2022 Dönemi Hedefleri Ve Gerçekleşme Durumu

2018-2022 DÖNEMİNDE	HEDEF	GERÇEKLEŞEN
Tedavi edilecek TB hastası	40 milyon	34 milyon (%84)
Tedavi edilecek RD/ÇİD TB	1,5 milyon	825.000 (%55)
TB koruyucu tedavi verilecek kişi	30 milyon	15,5 milyon (%52)
TB tanı, tedavi, koruması için yıllık bütçe (ABD doları)	13 milyar	5,8 milyar
TB araştırması için yıllık bütçe (ABD doları)	2 milyar	1 milyar

Birleşmiş Milletler 22 Eylül 2023 tarihinde tüberküloz için ikinci yüksek düzey toplantısını yapmıştır (246). Bu toplantıda 2027 yılı için yeni hedefler belirlenmiştir. Bu hedefler Tablo 32’de sunulmuştur:

Tablo 32. Birleşmiş Milletler 2027 TB Hedefleri

GÖSTERGE	HEDEF
TB tedavisinin kapsayıcılığı	2027'de %90
Öncelikli gruplarda TB koruyucu tedavisinin kapsayıcılığı (ev içi temaslılar ve HIV'le yaşayanlar)	2027'de %90
TB için hızlı tanı testleri kullanımının kapsayıcılığı	2027'de %100
TB olan kişiler için sağlık ve sosyal desteklerin kapsayıcılığı	2027'de %100
Güvenli ve etkili yeni TB aşılarının sağlanması	Tercihen 5 yılda yaygın kullanım
TB için kaliteli korunma, tanı, tedavi hasta bakımı için yıllık bütçe (ABD doları)	2027'de 22 milyar, 2030'da 35 milyar
TB araştırması için yıllık bütçe (ABD doları)	2027'de 5 milyar

Yine BM 2023 toplantısında bazı taahhütlerde bulunulmuştur (246). Bunlar:

- TB hastası bütüncül bakımı
- İlaç dirençli TB
- TB, evrensel sağlık güvencesi, salgın korunma hazırlık ve yanıtı için küresel sağlık ajandaları arası ilişki
- Sağlık ve insani aciller sırasında TB
- TB'den etkilenen topluluklar ve sivil toplum katılımı
- TB araştırmasını etkinleştirmek ve güçlendirmek
- Uygun fiyatlı ilaçlara ulaşmayı desteklemek
- Çok sektörlü hesap verebilirliği güçlendirmek

Tüberkülozda tanı, tedavi, korunmayı içeren hasta bakımı; ilaç, aşı, tanısallarla ilgili araştırmalar için daha fazla kaynak bulma ve bu konularda çalışmaları artırmak için önemli çabalar gösterilmektedir. BM düzeyinde, uluslararası kuruluşlarda, ülkelerde kamuoyu oluşturmak, farkındalık yaratmak, katılımı özendirme için yürütülen bu çalışmaların başarılı olması umulmaktadır.

EK 2. TB HASTA BAKIMI VE ETİK

TB, 2023 yılında 10,8 milyon kişiyi hastalandıran ve 1,25 milyon insanı öldüren bir hastalıktır. Yani önemli bir sağlık sorunudur ve özellikle yoksul korunmasız toplulukları etkilemektedir. Dirençli TB tedavisi zor ve kimi zaman olanaksız bir durumdur. Tüberkülozla ilgili korunma, tanı, tedavi ve bakım hizmetleri sadece teknik değil aynı zamanda etik konuları da içerir. Örneğin dünyanın bazı bölgelerinde rızaları dışında alıkonulan (tutuklanan, izolasyon uygulanan) TB'li insanlar, bireysel haklar ve özgürlüklerin halk sağlığını korumaya karşı nasıl dengeleneceği sorunu ortaya çıkarmaktadır. TB salgınına 2030'da sonlandırmayı hedefleyen DSÖ'nün End TB Stratejisi, eşitlik, insan hakları ve etik konusuna gerekli ilginin gösterilmesini istemektedir. DSÖ'nün End TB Stratejisinin dört temel ilkesinden biri "İnsan haklarını, etiği ve eşitliği korumak"tır.

DSÖ, TB etiği konusunda rehber olarak "End TB Stratejisinin Uygulanması İçin Etik Öneri" başlıklı metni yayımlamıştır (248). Bu öneri, End TB Stratejisinin uygulanmasının mantıklı etik standartlarla uyumlu olmasına yardım içindir. TB kontrolünde çalışanlara etik sorularda pratik yanıtlar önermek ve var olan zorluklar konusunda hastalara, ailelere, sivil topluma, sağlık çalışanlarına ve politikacılara bilgi vermek amaçlanmıştır. Bu doküman, önem verilmesi gereken toplulukları, örneğin çocuklar, göçmenler, mahkumlar ve aynı zamanda dijital sağlık teknolojileri, tarama, süreyans ve araştırma bölümlerini içermektedir (247).

ETİK NEDEN ÖNEMLİDİR?

- Etik ve insan hakları, **hasta odaklı, insancıl TB bakımının** kalbinde yer alır.
- Başarılı TB programı için, **hastaların ve hizmet verenlerin güvenini ve iş birliğini kazanmada** etik ilkelerin gözetilmesi yaşamsaldır. Örneğin, hastanın katılımını sağlamak, hastayı eğitmek ve desteklemek, sağlık çalışanlarının olumlu bir tedavi sonucunu sağlamakla doğrudan ilişkili etik sorumluluklardır.
- TB bir yoksulluk hastalığıdır. **Sosyal adalet** odaklanmanın anlamı, en savunmasız ve toplumun dışında kalmış gruplara özen göstermeyi ve TB salgınına zemin oluşturan sosyal belirleyicileri gündeme almak demektir.

- **Sağlık çalışanlarına** yeterli koruma sağlamak, sağlıklı ve kendini adanmış bir iş gücüne sahip olmanın önemli bir unsurudur.
- **Göçmenler** için yeterli tedavi sağlamak, en savunmasızlara bakım vermek, “arkada kimseyi bırakmamak” konusundaki etik görevlerin içindedir ve ev sahibi ülkelerin toplumunun da ilgi alanına girer.
- **Mahkumların** büyük çoğunluğunun topluma yeniden kazanılmasını beklediğimiz için onların yeterli bakım ve tedavileri etik bir zorunluluktur ve bir halk sağlığı görevidir.
- **Çocukların** tanı ve tedaviye ulaşmaları, ihtiyacı olan herkese ulaşmak için yaygınlaştırmayı gerektirmektedir.
- **TB araştırması** büyük ölçüde yeterli bütçeye sahip değildir. Yaşamları kurtarmak için bu alanda yatırımları artırmak uluslararası toplumun ve bağışçıların etik görevidir.

TB EPİDEMİSİNİ BİTİRİRKEN TEMEL ETİK KONULAR

Hükümetler, End TB Stratejisini esas alan hizmet merkezlerini kurmaları konusunda hükümetlerin etik sorumluluğu vardır. Sağlık çalışanlarını güvenli ortamlarda çalışmaları, hastaların uygun destek almaları da hükümetin görevidir. Bu zorunluluğun dayanağı, sağlık alanında insan haklarını sağlama görevidir. TB tedavisi bireylerin sağlığını iyileştirmekle kalmaz aynı zamanda hastalığın yayılmasını durdurarak topluma da yarar sağlar. Hükümetlerin ÇİD-TB bakımını sağlama görevleri de vardır, birçok ülke tedavinin daha fazla kişiye ulaşması gereklidir. İlaçlar yokken bile tanı testlerinin hastalara ve toplum sağlığına yararları vardır.

TB'nin durumu konusunda halkın tam olarak bilgilendirilmesi ve halka öneriler sunulması gerekir. Bireylerin bedensel bir otonomi hakkı vardır, bu nedenle TB tanısı ve tedavisi yapılacak kişilerin, bu işlemlerin riskleri, yararları ve alternatifleri konusunda tam ve doğru bilgi alma hakları vardır; ayrıca tedaviye uyum konusunda her tür bilgiyi almaya hakları vardır.

Sağlık hizmeti sunanların, hastaların tedavilerini tamamlamaya destek olmaya ve tüm olası tedavi seçeneklerini teklif etmeye zorunlulukları vardır. Doğrudan gözetimli tedavi de dahil tedaviye uyumu sağlayan her araç, hasta odaklı bir yaklaşıma dayanmalıdır; böylece sunulan bakıma

hastanın değerleri ve ihtiyaçları yol gösterir, otonomisine ve gizliliğine saygıyı sağlar. TB hastalığını tedavi ederken bütün kaynaklara ulaşmada hastaya insani erken erişim programı ve genişletilmiş ulaşma programları yardımcı olabilen yollardır.

Sağlık alışanlarının bakım sağlama zorunlulukları vardır fakat yeterli korunma hakları da vardır. Sağlık alışanlarının, kendi hastalarının bakımı için etik zorunlulukları vardır, bunu yapmak bazı riskleri içerse de. Ancak, bakım sağlarken koşulların yetersizliğinden kaynaklanan riskleri üstlenmeleri beklenmez. Hükümetler ve sağlık bakım kurumları, güvenli bir çalışma ortamı sağlamada gerekli nesnelere ve servisleri sunmalıdır. Aynı zamanda, TB'ye yakalanma riski yüksek olan sağlık çalışanları, rneğin HIV pozitif olanlar, bakım görevlerinden muaf tutulmalıdır.

İstemsiz alıkoyma (hapis), TB programlarının hiçbir zaman rutin bir bileşeni olmamalıdır. TB tedavisi, gönüllü bir şekilde sunulmalıdır, hastayı tedavi işlemine katarak ve onun otonomisine saygı göstererek bu yapılmalıdır. Eğer bir hasta tedaviyi reddederse, bu olasılıkla yetersiz bilgilendirme ya da tedavi desteğinin eksikliğindedir. Çok nadir durumlarda, hastanın tedaviye uyumu konusundaki bütün çabalar başarısız olursa, toplumun diğer üyelerinin hakları, bulaştırıcı hastanın istemi dışında alıkonulması balarını haklı çıkarabilir. Ancak, **alıkoyma daima en son seçenek olmalıdır** ve hasta reddederse zorla tedaviyi içermemelidir.

TB araştırmasının öncelikli yapılması etik bir yolla yönetilmelidir. TB bakım standartlarını geliştirmeyi sürdürmek için, TB tanısı, korunması, tedavisi ve bakımı için güçlendirilmiş kanıta dayanan yaklaşım sürdürülmelidir; bunlar arasında hasta başı testlerin, yeni ilaçların ve aşlıların geliştirilmesi vardır. Araştırmanın, insan deneklerini içeren biyomedikal araştırma için uluslararası rehberlerde belirtilen ilkelerle yönetilmesi zorunludur ve ulusal ve küresel politika oluşturmada gecikme olmaması için veriler hızla paylaşılmalıdır, bunun sonucunda etkilenen topluluklar yarar sağlar ve yaşamlar kurtarılır.

TB BAKIMINDA SIKLIKLA ORTAYA ÇIKAN ETİK KONULAR

- Yeterli tedavi yokken hastalara tanı konulmalı mıdır?
- TB'li kişilerin durumu, kendi onayları olmadan üçüncü kişilerle paylaşılmalı mı?
- Hastaların tedaviyi reddetme hakkı var mıdır?
- Hasta odaklı bir yaklaşım yokken tedavi doğrudan gözetimli olarak uygulanmalı mıdır?
- Bulaştırıcı hastaları, kendi isteklerine karşı gelerek alıkoymak yasal mıdır (meşru mudur)?
- Sadece TB tedavisi uygulamak için çocuklar hastaneye yatırılmalı mıdır?
- ÇİD-TB hastalığı olan kişilere palyatif bakım önerilmeli midir?
- Sağlık riskleri taşısa bile sağlık çalışanları bakım vermeye mecbur mudur?
- Araştırmacılar, hakemli dergide yayımlanana kadar, halk sağlığı politikası için gereken verileri saklamalı mıdır?

EK 3. TÜBERKÜLOZUN MİKROBİYOLOJİK TANISI

Tüberkülozun mikrobiyolojik laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler temel olarak, klinik örnekten hazırlanan yaymada çeşitli boyama yöntemleri sonrasında mikroskopik inceleme ile basilin görülmesi ve çeşitli sıvı ve katı besiyerleri kullanılarak kültürde TB basilinın üretilerek tanımlanması esasına dayanır. Günümüzde moleküler yöntemlerle basile özgü nükleik asitlerin gösterilmesi de tanı açısından yeterli kabul edilmektedir. Mikroskopik incelemede aside dirençli basilin (ARB) görülebilmesi için örneğin mililitresinde en az 5.000 kadar bakteri bulunması gerekir. Tanıda altın standart kültürde Mycobacterium tuberculosis'in üretilmesidir. Kültür ile örnekteki çok az sayıdaki canlı bakterinin bile saptanması mümkün olabilmektedir. Ancak kültürde üremenin saptanma süresi ortalama 2–3 hafta olmakla birlikte 6–8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Her iki yöntemin farklı avantajları nedeni ile gönderilen örneklerde mikroskopik inceleme ve kültürün birlikte yapılması önerilmektedir (23, 249-251).

TB laboratuvarlarında moleküler testler:

- klinik örnekten TB tanısı,
- hızlı ilaç direncinin saptanması,
- tür tanımlanması ve
- moleküler epidemiyoloji amacı ile kullanılmaktadır.

Moleküler testlerin sonucunun kısa sürede alınabilmesi avantajı vardır. Bunun yanında kültür yöntemleri ile yüksek bir uyum göstermesi, ilaç duyarlılık sonucunun da güvenilir olmasını sağlamıştır. Moleküler testlerle genotiplendirme, moleküler epidemiyolojide kullanılmaktadır. Toplumdaki MTBK izolatları arasındaki klonal ilişkinin tanımlanması için gerekli durumlarda ulusal ve bölgesel genotiplendirme çalışmaları TB Kontrol Programı kapsamında yetkilendirilmiş laboratuvarlarca yapılmalıdır.

En hızlı ve en güvenilir sonuçların TB laboratuvarı sorumlusu ve klinisyen arasındaki yakın iş birliği ile alınabileceği unutulmamalıdır.

A. ÖRNEKLERİN ALINMASI, SAKLANMASI ve NAKLİ

Tüberkülozun doğru tanısı için, hasta örneğinin doğru yerden, doğru şekilde alınması ve uygun şekilde laboratuvara nakledilmesi çok önemlidir. Bu amaçla hastalığın etkilediği organa göre alınan akciğer veya akciğer dışı örneklerden yararlanılmaktadır.

İzolasyon şansını artırmak için hasta örneği alırken;

- Örnek, tercihen anti-tb tedavi başlamadan önce alınmalı,
- Uygun kalitede, yeterli miktarda ve sayıda olmalı,
- Alırken mümkün olduğunca aseptik şartlara uyulmalı,
- Örneği koymak için, tek kullanımlık, steril, vida kapaklı sızdırmaz kaplar kullanılmalı ve
- Örnek kabı içine hiçbir zaman alkol, formol ve benzeri fiksatif veya koruyucu kimyasal madde konmamalıdır.

Örneklerin doğru etiketlenmesi çok önemlidir. Örnek kabının üzerinde, hasta adı-soyadı, dosya ya da örnek numarası, örneğin alınma tarihi ve örnek türü belirtilmelidir. Örnek bilgileri kabin üzerine etiketlenmelidir, işlem esnasında kapakların açılması ile örnekler karışabileceğinden kapağa etiketleme sakıncalıdır. Ayrıca istem formunda ya da otomasyon sisteminde testi isteyen merkez ya da hekim iletişim bilgileri, hasta ve örnek bilgileri bulunmalıdır.

Akciğer Örnekleri

a. Balgam:

Akciğer tüberkülozu tanısı için en sık kullanılan örnek balgamdır. En uygun balgam örneği sabah aç karnına, derin ve kuvvetli bir öksürükle çıkartılan, kıvamlı, en az 3 ml miktardaki balgamdır.

- Basil saptama olasılığını artırmak için ardışık üç gün ilk sabah balgamı alınması en uygundur. Hafta sonu 3 gün buzdolabında +4°C ile +8°C arası bekletilip getirilebilir.
- Üç ayrı örnek daha kısa sürede de alınabilir:
 - o İlk balgam örneği; kliniğe başvuru sırasında (anlık),
 - o İkinci balgam örneği; ikinci gün sabahı uyanınca (evde),

- o Üçüncü balgam örneği; ikinci balgam örneğini getirdiğinde (anlık) alınabilir.

Uygun balgam, koyu kıvamlı, opak beyazdan yeşile değişen renklerde görünmelidir; kanlı örnekler kırmızımsı veya kahverengi görünebilir. Tükürük örnekleri, biriktirilen balgam örnekleri, içinde yiyecek artıkları olan balgam örnekleri ve taşıma süresi 3 günü geçen balgam örnekleri mikrobiyolojik laboratuvar tanısı için uygun değildir. Ancak, hastadan tekrar balgam almanın olanaksız olduğu durumlarda, miktar ve kalite açısından uygun olmayan örnekler kabul edilip işleme alınmalı, ancak sonuç negatif bulunduğu bu durum “uygun olmayan örnek” şeklinde raporda belirtilmelidir.

Balgam için sert, kırılmaz bir maddeden yapılmış, tek kullanımlık, steril, geniş ağızlı, vida kapaklı, sızdırmaz, 50 ml kapasiteli kaplar ya da 50 ml’lik steril polipropilen santrifüj tüpü (falkon tüpü) kullanılabilir. İçi görülecek şekilde şeffaf kapların kullanılması gereksiz açıp kapamaları önleyecektir.

Balgam çıkarma, öksürük yaratan ve çevreye bol basil saçan bir işlemdir. Balgam balkon veya bahçe gibi açık havada, diğer insanlardan uzak bir yerde, mümkünse bol güneşli bir ortamda çıkarmalıdır. Balgam örneğinin çıkarılması asla laboratuvar da yapılmamalıdır. Ayrıca klinik içindeki oda veya tuvalet gibi yerlerde de hastadan balgam çıkarmasını istemek sakıncalıdır.

Hastaya en uygun balgamı nasıl vereceği açıkça anlatılmalı ve yazılı talimatlar verilmelidir. Aşağıdaki metin yazılı olarak hazırlanıp, balgam çıkaracak hastaya okutulabilir:

Balgam nasıl çıkarılır (Sabah aç karnına alınan balgam tercih edilir)

- Balgam kabını laboratuvardan alın (Şekil 10).
- Önce dişlerinizi fırçalayın veya ağzınızı iyice çalkalayın.
- Balgam çıkarmakta zorlanıyorsanız bol sıvı alın, kültür fizik hareketleri yapın (15-20 kez ellerinizi başın üstünde birleştirip derin nefes alın, elleri yanlara indirip derin nefes verin) veya merdiven inip çıkın.
- Balgamı balkonda ya da açık havada çıkartın.
- Balgam kabının kapağını dikkatlice açın, kapağı ya öbür elinizde tutun ya da uygun ve temiz bir yere koyun.
- Derin bir nefes alıp bir süre nefesinizi tuttuktan sonra derin ve kuvvetlice öksürerek balgamınızı doğrudan kabin içine çıkarın. Tükürmeyiniz. (Tükürük veya burun akıntısı test için uygun değildir).
- Balgam kabının kapağını dikkatli bir şekilde ve sıkıca kapatın.
- Kabı aynı gün teslim edin ya da hastaneye getirene kadar en fazla 3 gün buzdolabında (+4 - +8 °C) saklayın.



Şekil 10. Balgam Kabı Örnekleri

b. Uyarılmış (indükte) balgam:

Balgam çıkaramayan akciğer tüberkülozu şüpheli hastalardan indüksiyon ile materyal alınır. Hastaya 10 ml, %3-10'luk NaCl solüsyonu nebülizör yardımı ile 10 dakika solutulduktan sonra derin ve kuvvetli öksürük ile gelen balgam örneği alınır. Uyarılmış balgam normal balgamdan daha sulu, tükürük görünümünde olabileceğinden, reddedilmemesi için örneğin indüksiyonla alınan materyal olduğu laboratuvara bildirilmelidir. Nebülizör uygulamasının ciddi öksürük nöbetleri yaratması nedeniyle bulaş riski artacağından işlem sırasında gerekli biyogüvenlik önlemleri alınmalıdır.

c. Açlık mide suyu (AMS):

Öncelikle akciğer TB şüpheli çocuklar olmak üzere balgam veremeyen hastalarda gece boyunca yutulan balgamın alınması için yapılır. En az 6 saat (8-10 saat) açlığı takiben, hasta daha yataktan kalkmadan alınmalıdır. Gastrik sonda yardımı ile 25-50 ml steril su veya serum fizyolojik mideye verilir ve tekrar aspire edilir. 50 ml kapasiteli steril kaba konulan 5-15 ml açlık mide suyu en geç bir saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Mikobakterilerin açlık mide suyunda hızla ölmesi nedeniyle eğer gecikme olarsa 100 mg sodyum bikarbonat ile nötralize edilmeli ve mümkün olan en kısa sürede, oda sıcaklığında nakledilmelidir. Basil saptama olasılığını artırmak için ardışık üç gün örnek alınması önerilmektedir.

d. Bronş lavajı (BL) ve bronkoalveolar lavaj (BAL):

Akciğer tüberkülozu şüpheli hastalarda diğer yöntemlerle örnek almak mümkün olmazsa, bronkoskopi ile lavaj alınabilir. En az 3 ml örnek alınması önerilir ancak, bronkoskopi invazif bir yöntem olduğundan miktar az da olsa kabul edilmeli ve çalışılmalıdır; yetersiz olduğu raporda belirtilmelidir. Bronkoskopi işlemi sırasında hastadan bulaş olabileceğinden, bu işlem uygun güvenlik önlemleri altında, eğitilmiş personel tarafından FFP2 ya da FFP3 maske kullanılarak yapılmalıdır. Ayrıca, bronkoskopi yapılan daha önceki hastalardan çapraz kontaminasyonu önlemek için, bronkoskopların temizliği ve dezenfeksiyonuna özen gösterilmelidir. Musluk suyundaki saprofit TDM'ler, mikroskopik incelemede ve kültürde yanıltıcı pozitif sonuçlara yol açabileceğinden bronkoskobun durulanmasında musluk suyu kullanılmamalıdır.

Akciğer Dışı Örnekler

a. İdrar:

TB basilinin idrar ile atılımı aralıklı olduğu için, üç ardışık gün, sabah ilk idrarın alınması basilin yakalanma şansını arttıracaktır. Bekleme nedeniyle basillerin canlılığı olumsuz yönde etkilenebileceği ya da örneğin kontamine olması ihtimali artabileceği için 24 saatlik biriktirilmiş ya da kateter torbasından alınan idrar kabul edilmemelidir. İdrar örneğinin aşırı kontaminasyonunu en aza indirmek için, idrar almadan önce dış genital bölge yıkanmalıdır. İdrar örneği 50 ml'lik steril bir kaba en az 10 ml (tercihen 40 ml) alınmalıdır. Örnekler en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalı ve işleme alınmalıdır.

b. Steril vücut sıvıları:

Vücut sıvıları (plevra, perikard, sinovya, periton sıvıları, BOS, kan ve kemik iliği) cerrahi prosedürler veya aseptik aspirasyon teknikleri kullanılarak steril kaplara, en az 10 ml (BOS en az 2 ml) alınmalıdır. İnvazif yöntemlerle alınan bu örnekler miktar az da olsa kabul edilmeli; yetersiz olduğu raporda belirtilmelidir. Kan ve kemik iliği gibi pıhtılaşan sıvıların hasta başında mikobakteri kan kültürü besiyerlerine alınması önerilir, bunun olası olmadığı durumlarda bu örnekler 0,2 mg/ml heparin içeren tüplere alınmalıdır (antikoagülan olarak kesinlikle EDTA kullanılmalıdır). Örnekler en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalı ve işleme alınmalıdır. BOS, kan ve kemik iliği örnekleri kesinlikle buzdolabında bekletilmemeli, zorunlu durumlarda oda ısısında bekletilmelidir. Kontamine olduğundan kuşkuyla örnekler laboratuvara bildirilmelidir.

c. Dokular:

Doku örneklerinin (lenf bezi, periton, perikard ve plevra, vd. doku biyopsilerinin) mikobakteriyolojik tanı değeri, vücut sıvılarından daha yüksektir ve bu yüzden tanı için biyopsi örneği tercih edilmelidir. Tüm doku örnekleri aseptik koşullarda alınmalı, içerisinde fiksatif ve koruyucu kimyasal içermeyen steril kaplarda en kısa sürede laboratuvara ulaşması sağlanmalıdır. İnce iğne aspirasyon örneği gibi zorunlu durumlar dışında örnek miktarı en az 1 gr olmalıdır. Miktarı çok az olan doku örneklerinin

kurumalarını önlemek için örnek kabına 2-3 ml steril serum fizyolojik eklenmelidir. Örnekler gazlı bez, pamuk gibi materyale sarılmamalıdır. Deri, kolon biyopsisi gibi floralı bölgelerden alınan örnekler dışındaki doku örnekleri laboratuvarında steril örnek olarak kabul edileceğinden dekontaminasyon işlemi uygulanmaz, bu nedenle kontamine olduğundan kuşku edilen örnekler laboratuvara bildirilmelidir.

Tüberküloz şüphelenilen hastalık durumlarında ya da daha önce TB geçirmiş ve şimdi biyopsi alınan durumlarda cerrahattan mikrobiyolojik örnek istenmeli, hastaya bu isteği belirten bir not verilmeli, hastaya ayrııcı balgam kapları verilip cerraha vermesi söylenmelidir.

d. Apse ve yara örneği:

Steril serum fizyolojik veya %70'lik alkol ile yüzeysel eksuda uzaklaştırıldıktan sonra aseptik şartlarda, ponksiyon yolu ile alınması tercih edilir. Laboratuvar çalışmasının güvenliği nedeni ile enjektör ile alınan örnekler steril bir kaba aktarılıp yollanmalıdır.

Yeterli örnek içermemelerinden dolayı TB tanısı için sürüntü örnekleri önerilmemektedir. Ancak başka örneklerin alınamadığı durumlarda larinks ve yara sürüntü örnekleri işlenmeli; örneğin uygun olmadığı raporda belirtilmelidir. Son dönemde dil sürüntüsü de kullanılmaktadır. Sürüntü örnekleri 2-3 ml steril serum fizyolojik içinde gönderilmelidir.

e. Dışkı:

TB tanısında dışkıdan yapılan mikroskopi ve kültür işlemleri klinik yarar açısından tartışmalıdır ve akciğer TB tanısında dışkı ile yapılan mikroskopik inceleme ve kültür testleri önerilmemektedir. Ancak intestinal TB şüphesi gibi durumlarda dışkı örneği gerekli olabilir. Dışkı 50 ml'lik steril bir kaba en az 1 gr kadar alınarak 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Son zamanlarda DSÖ, özellikle çocuklar gibi balgam veremeyen akciğer TB şüphesi olan hastalardan alınan dışkıdan moleküler yöntem ile TB tanısını önermekte, bu hastalarda dışkının invazif yöntemlerle alınan BL/BAL ve AMS'ye iyi bir alternatif olabileceğini belirtmektedir.

Örneklerin saklanması ve nakli

TB basilinin balgamda bir hafta süreyle canlı kalabilmesine rağmen basili kültürde başarıyla üretme ihtimali zamanla azalır ve bu durum özellikle az basil içeren örnekler için önemlidir. Bu nedenle örnekler mümkün olduğunca çabuk laboratuvara teslim edilmelidir. Laboratuvara iki saat içinde gönderilemeyecek örneklerin (kan, kemik iliği ve BOS hariç) +4°C’de bekletilmesi önerilir.

Kurum içi taşımalarda ikili kap sistemi kullanılır. Birinci kap örnek kabıdır, ikinci kap ise kilitli, sızdırmaz, dayanıklı, su geçirmez ve içerisi örnek kaplarını yerleştirmeye uygun örnek taşıma çantası olmalıdır (Şekil 11). Örnek kapları ikinci kap içerisine dökülmeyecek şekilde yerleştirilerek taşınmalıdır.



Şekil 11. Kurum içi İkili Kap Örneği

Başka bir kuruma gönderilecek örnekler aşırı sıcak ve soğuk, ani basınç değişikliği veya aşırı kuruma gibi olumsuz koşullardan korunarak en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örneklerin alınmasından işlenmesine kadar geçen yedi günü aşmamalıdır. Kurum dışına gönderilecek klinik örnekler (kategori B) veya üremiş kültürler (kategori A), uygun tüp içerisinde ağızları sıkıca kapatılmış olarak kilitli naylon poşete konulmalı, taşıma kutusunun içinde ayrılmış gözlere yerleştirilmeli, üçlü taşıma kabı (Şekil 12) (Tablo 33) ile taşıma kurallarına uygun olarak ulaştırılmalıdır (bk. 25.09.2010 tarih ve 27710 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Enfeksiyöz Madde ile Enfeksiyöz Tanı ve Klinik Örneği Taşıma Yönetmeliği).

Tablo 33. Kurum Dışı TB Şüpheli Hasta Örneğinin (Kategori B) Paketlenmesi ve Gönderilmesi

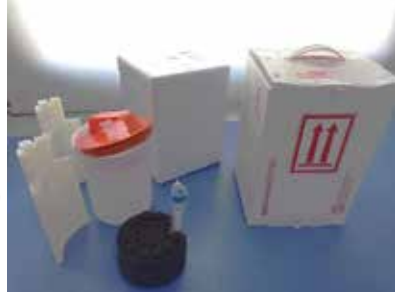
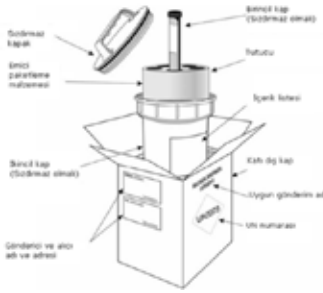
Kategori B taşıma kaplarının özellikleri:

- **Birinci kap;** gönderici ve/veya paketlemeyi yapan tarafından kontrol edilmiş sızdırmaz, tercihen burgu kapaklı ve/veya contalı tipte olmak zorundadır (örnek kabının kendisi).
- **İkinci kap;** dayanıklı, su geçirmez ve sızdırmaz özellikte olmak zorundadır.
 - Birinci veya ikinci kap 95 kPa basınç testinden geçmiş sertifikalı olmalıdır.
- **Üçüncü kap ya da dış kap;**
 - Oluklu mukavva, oluklu plastik, köpük, kalın mukavva veya tahta gibi travma ve basınç etkilerine dayanıklı malzemeden yapılmış olmalı,
 - Kabin alt yüzeyi dışındaki bir yüzeyinde, ilgili evrak ve dokümanların düşmesini, ıslanmasını, karışmasını ve kaybolmasını engelleyecek şekilde tasarlanmış ve paket ile birlikte taşınmasına yönelik hazırlanmış bir cep veya bölme olmalı,
 - Dış kap en az 1,2 m'den düşmeye dayanıklı özellikte olmalı,
 - İkinci kap ya da dış kap sert olmalı (fiber, kalın mukavva, köpük vb.)
 - Dış kabın yüzeylerinden en az biri 100x100 mm boyutlarında olmalıdır.
- **Dış kabın üzerinde;**
 - Gönderici adı ve adresi
 - Alıcı adı ve adresi
 - Uygun gönderi adı "Biyolojik madde, Kategori B"
 - UN etiketi (UN3373) yer almalıdır.

Klinik örneği paketleme ve gönderme:

Kategori B örnekler, PT 650 talimatına uygun paketlenmeli, "**biyolojik materyal**" taşıma kurallarına uygun gönderilmelidir. Buna göre;

- Örnek kabının ağzı sıkıca kapatılmalı ve kilitli naylon poşete konulmalıdır.
- Her bir örnek kabı, yeterince absorban madde (gazlı bez, kâğıt havlu, süzgeç kâğıdı vb.) bulunan ikinci kabın içerisine kapağı üst tarafa gelecek şekilde dik olarak konulmalıdır.
- İkinci kabın kapağı kapatılmalı ve dış kabın içerisine konulmalıdır.
- Klinik örneklere ait 'içerik listesi' şeffaf dosya içinde ikinci kap ile dış kap arasına konulmalı ve dış kabın kapağı kapatılmalıdır.
- Toplam miktar 4 litre veya 4 kg'dan (buz aküsü, kuru buz, vb. hariç) fazla olmamalıdır.



Şekil 12. Kurum Dışı Klinik Örnek İçin Üçlü Taşıma Kabı Örneği

B. MİKROSKOBİK İNCELEME:

Mikobakterilerin hücre duvarının kompleks lipidler açısından zengin olması nedeni ile bu bakteriler özel boyama yöntemleri ile boyandığında aldıkları boyayı asit-alkol solüsyonları ile bırakmadıkları için, sadece *M. tuberculosis* değil, tüm Mikobakteri üyeleri **ARB** olarak adlandırılır. Klinik örneklerde aside dirençli basil saptanması amacıyla kullanılan mikroskopik inceleme her düzey tanı laboratuvarında uygulanabilen hızlı, basit, ucuz ve kolay bir yöntemdir.

Mikroskopik incelemenin en önemli dezavantajı pozitiflik için örnekte yüksek basil sayısı gerekmesi (5.000-10.000 bakteri/ml) nedeni ile yöntemin duyarlılığının düşük (%20-85) olmasıdır. Mikroskopik incelemenin duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri; hastalığın prevalansı, örneğin türü ve kalitesi, örneğin içerdiği bakteri miktarı, örnek sayısı, uygulanan teknik, yaymanın hazırlanma, boyanma ve değerlendirme işlemlerinin kalitesi gibi faktörlere bağlıdır. Özellikle vücut sıvıları olmak üzere akciğer dışı örneklerde duyarlılık akciğer örneklerine kıyasla daha düşüktür. Ayrıca mikroskopinin duyarlılığı çocukluk çağı TB'de, silikoTB'de ve özellikle HIV pozitif TB'li kişilerde daha düşüktür. Kandan veya çok kanlı örneklerden mikroskopik inceleme yapılması, duyarlılığın çok düşük olması nedeniyle önerilmemektedir. Ayrıca ürogenital bölgeyi kolonize eden saprofitik TDM'ler nedeniyle idrar örneklerinden de rutin olarak mikroskopik inceleme yapılması önerilmemektedir.

Mikroskopinin özgüllüğü mikobakteriler için yüksektir, Nokardiyalar gibi diğer bazı mikroorganizmalar zayıf derecede asidorezistan boyanabilirler, ancak bunlar daha seyrek görülür. Bu nedenle, pozitif

bir ARB yayması hemen her zaman mikobakterilerin varlığını gösterir, ancak *M. tuberculosis* varlığını kanıtlamaz. TB tanısı için düşünüldüğünde özellikle TB insidansının düşük olduğu yerlerde mikroskopinin özgüllüğü daha düşüktür ve pozitif yayma sonucu TDM'den kaynaklanabilir. Bununla birlikte özellikle TB insidansının orta ve yüksek olduğu bölgelerde, bulaştırıcı olan yayma pozitif akciğer tüberkülozunun erken tanısında hala vazgeçilmez bir yöntemdir. Ülkemizde mikroskopi pozitifliği büyük ölçüde TB ile olur.

TB tanısında kültür altın standarttır. Kültürün, mikroskopiye göre üstünlükleri vardır: duyarlılığı daha yüksektir, tür tanımlanmasını sağlar, bakterinin canlı olduğunu gösterir ve ilaç duyarlılık testi yapılabilir. Bu nedenle TB şüphesi ile gelen tüm örnekler mutlaka katı ve sıvı kültür işlemleri de uygulanmalıdır.

Aside dirençli basil aranması için yayma preparat, direkt örnekten veya işlenmiş örnekten (teksif) hazırlanabilir. Örneğin işlenmesi; homojenizasyon, dekontaminasyon ve konsantrasyon (santrifüj) işlemleri ile sağlanır. Teksif ile yapılan yayma mikroskopisinde ARB görülme şansı daha yüksektir. İşlenmiş örnekten mikroskopi yapılıyorsa, direkt balgamdan mikroskopi yapılmasına gerek yoktur. Direkt balgamdan yayma hazırlanacak ise balgamın özellikle sarı-gri ya da yeşil renkli koyu kısımlarından yapılmalıdır.

Mikobakterilerin mikroskopik tanısında 2 farklı boyama yöntemi kullanılır;

- Karbolfuksin boyama yöntemleri: Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) (Şekil 13) veya Kinyoun. Daha yaygın kullanılır. İnceleme için ışık mikroskobu kullanılır.
- Florokrom boyama yöntemleri daha duyarlıdır ve preparatların daha hızlı ve kolay taranmasını sağlar. İnceleme için floresan mikroskop kullanılır.

Bir yayma preparata ARB negatif diyebilmek için; ışık mikroskobu ile $\times 1.000$ büyütmede en az 300 alan, floresan mikroskop ile $\times 250$ büyütmede en az 30, $\times 400$ büyütmede en az 70 alan incelenmelidir. Son zamanlarda geliştirilen LED temelli mikroskoplar da konvansiyonel floresan mikroskop ve konvansiyonel ışık mikroskoplarına alternatif olarak önerilmektedir.

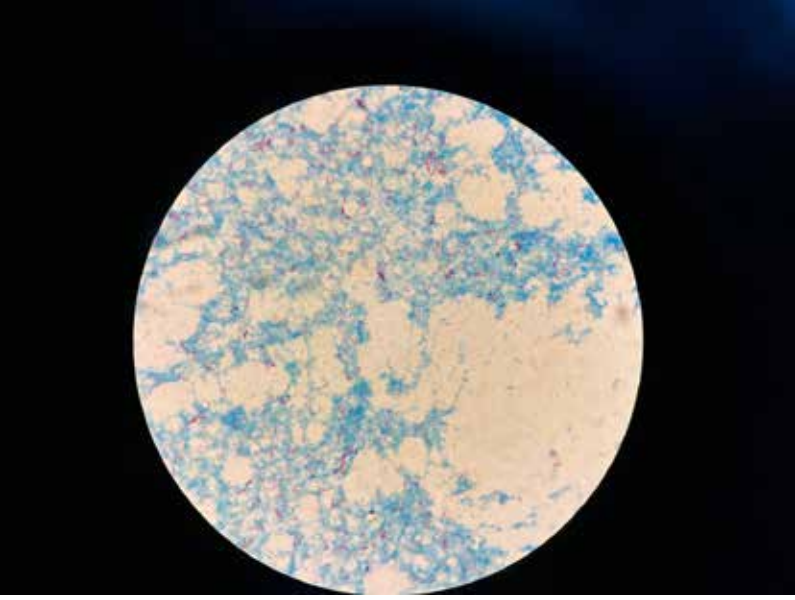
Sonuç, yayma görülen aside dirençli bakteri yoğunluğuna göre “ARB (1+, 2+, 3+, 4+) pozitif” şeklinde semikantitatif olarak raporlanır (bk. tablo 33).

Tablo 34. Yaymaların Değerlendirme Kriterleri

	Görülen ARB sayısı		
	Karbofuksin boyama	Florokrom boyama	
	×1000	×250	×400
Negatif	0	0	0
Şüpheli, tekrar	1-2/300 alan	1-2/30 alan	1-2/70 alan
1+	1-9/100 alan	1-9/10 alan	2-18/50 alan
2+	1-9/10 alan	1-9/1 alan	4-36/10 alan
3+	1-9/1 alan	10-90/1 alan	4-36/1 alan
4+	>9/1 alan	>90/1 alan	>36/1 alan

Sonuçları yorumlarken her ARB negatif sonucun hastanın TB olmadığı anlamına gelmediği gibi, yüksek özgüllüğe rağmen her pozitif sonucun da TB anlamına gelmeyeceği (örneğin TDM olabileceği) unutulmamalıdır. Sonuçlar klinik bulgular ve diğer tanısal testler eşliğinde yorumlanmalı ve kültür ile doğrulanmalıdır.

Tüm pozitif mikroskopi sonuçları ilgili birime/hekime ve İl Sağlık Müdürlüğüne ivedilikle (aynı gün) bildirilmelidir. Yayma pozitif bulunan preparatlar, kalite kontrol açısından en az kültür sonucu çıkana kadar ya da 3 ay süre ile saklanmalıdır.



Şekil 13. Balgam Yaymasının EZN Boyamasında ARB Görünümü

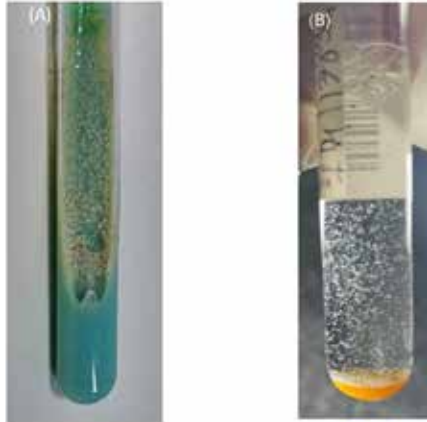
C. KÜLTÜR YÖNTEMLERİ:

Tüberkülozun kesin tanısı bakterinin kültür ortamında üretilmesi ve tanımlanması esasına dayanır. Bu nedenle günümüzde tüberkülozun tanısında kültür altın standarttır. Kültür yöntemleri; TB basillerinin üremesine, tanımlanmasına, ilaç duyarlılık testleri ve epidemiyolojik moleküler çalışmaların yapılmasına olanak sağlar. Kültürde mikobakterilerin üretilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basilin olması yeterli olduğundan, kültür mikroskopik incelemeye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Kültürün kullanılması, mikroskopi ile saptanan TB olgularını %30-50 artırmaktadır. Bu nedenle TB şüphesi ile gelen tüm örnekler mikroskopik inceleme ile birlikte kültür işlemi de uygulanmalı ya da örneğin kalan kısmı kültür için ilgili bir laboratuvara gönderilmelidir.

Mycobacterium tuberculosis'in bölünme süresi 18-24 saate kadar uzadığından diğer bakterilere göre kültürde üremesi uzun zaman almaktadır. Bu nedenle kültürde üremenin değerlendirme süresi 6-8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Üreme için ortamda özel maddelerin

bulunması gerektiğinden MTBK genel üretim besi yerlerinde üretilemez; özgül besi yerlerine ihtiyaç duyulur. Besi yerlerine diğer kontaminant mikroorganizmaların üremesini engellemek için malaşit yeşili gibi inhibitörler veya çeşitli antibiyotikler eklenebilir. MTBK'nin üretilmesi için sıklıkla gliserol ve asparajin içeren yumurta temelli veya agar temelli katı besi yerleri ve serum ve sığır albümini ile zenginleştirilmiş sıvı besi yerleri kullanılmaktadır. Ortalama 3-4 haftada pozitif sonuç veren katı besi yerlerine göre sıvı besi yerleri daha hızlı üreme sağlamaktadır (ortalama 1-2 hafta), ayrıca katı besi yerine göre daha duyarlıdır. Katı besi Yerlerinin avantajı ise kontamine ve karışık kültürlerde kolonileri görebilme şansı olmasıdır. Bu nedenle **hem katı hem de sıvı besi yerlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir (Şekil 14)**. Daha hızlı tanı sağlayabilmek amacıyla otomatize cihazlarda sıvı besi yerlerinin kullanıldığı çeşitli ticari sistemler geliştirilmiştir. Daha kısa sürede sonuç verebildikleri için konvansiyonel sıvı besi yerinin yerine sıvı besi yeri temelli otomatize kültür sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, kültür yöntemlerinin verimliliği klinik örneğin türü, kalitesi, saklanma, taşınma ve işleme süreçlerinin doğruluğuna bağlıdır. Uygun olmayan klinik örnekler hem maddi hem de iş gücü kaybına neden olmaktadır.



Şekil 14. (A) Katı Kültürde Üreyen *M. tuberculosis* Kolonileri, (B) Sıvı Kültürde *M. tuberculosis* Üreme Görünümü

Tüm pozitif kültür sonuçları ilgili birime/hekime ve İl Sağlık Müdürlüğüne ivedilikle (24 saat içerisinde) bildirilmelidir. Laboratuvarın pozitif kültür sonuçlarını örnek kabulünü takip eden ortalama 21 gün içerisinde raporlamış olması beklenilir.

Üreyen bakterinin tür ayrımı yapılmış ise üreyen tür yazılır, tür ayrımı yapılmamış ise “ARB pozitif basil üredi” şeklinde ön rapor verilebilir ve tür ayrımı ve İDT için izolat üst düzey laboratuvar gönderilmelidir. Bu durumda ön raporda henüz tür ayrımı yapılmadığı belirtilmelidir. Gerekğinde ek testler için kullanılmak üzere, her hastaya ait en az bir pozitif kültür, uygun koşullarda en az bir yıl saklanmalıdır.

Kültürün yüksek duyarlılığına rağmen her negatif sonuç, hastanın TB olmadığı anlamına gelmemektedir. Üreme saptanması durumunda tür ayrımı yapıp üremenin MTBK olduğu kanıtlanırsa hasta TB kabul edilir, ancak çok nadir olarak örnek alma işlemi sırasında (örneğin: BL/BAL) veya laboratuvarında örnek işleme sırasındaki çapraz kontaminasyonlara bağlı ya da etiketleme hatası gibi nedenlere bağlı yanlış pozitif sonuçlar raporlanabilmektedir.

Tür Ayrımı:

Kültürde üreme saptandığında, üreyen bakterinin tanımlanması için;

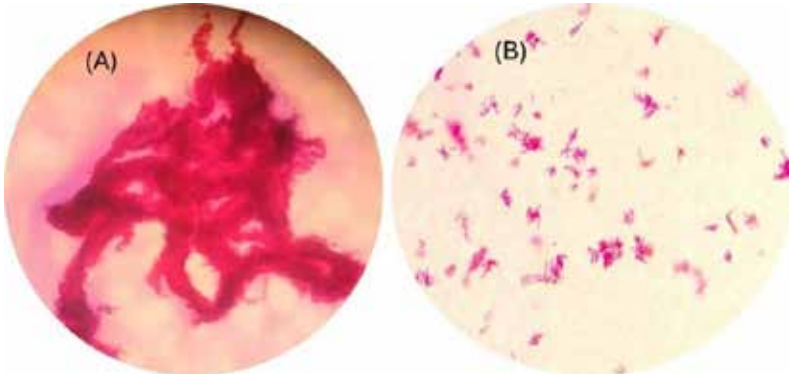
- İlk basamak kültürde üreyen bakterinin ARB pozitif basil olduğunun kanıtlanmasıdır.
 - o ARB negatif üremelerde, kültür sonucu “kontamine kültür” olarak raporlanır.
 - o Üreyen bakteri ARB pozitif basil ise tür ayrımı yapılır: MTBK mı, TDM mi? MTBK ile TDM ayırımında immünokromatografik yöntem kullanılır. İmmünokromatografik yöntemler, MTBK’ya özgü antijenleri (MPB64/MPT64) saptamaya yönelik geliştirilmiş, basit, uygulaması kolay, hızlı, donanım gerektirmeyen ve maliyeti düşük testlerdir. Mikobakteri ayırım testi olarak da adlandırılır.

Kültürde üremiş izolatların ayırımında kullanılan: üreme hızı, pigment oluşumu, kord formasyonu gibi özellikler ya da biyokimyasal testler zahmetli ve zaman alıcıdır (Şekil 15). Bu nedenle günümüzde hızlı immünokromatografik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır.

MTBK içinde veya TDM içinde tür düzeyinde tanımlama gerektiğinde ise daha çok moleküler (genotipik) testler kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla en yaygın kullanılan testler uygulama ve değerlendirme kolaylığı nedeni ile ters hibridizasyon testleridir [Line Probe Assay (LPA)]. Diğer moleküler yöntemler ile türün belirlenemediği durumlarda DNA dizi analizi kullanılabilir (bk. s. 285, Moleküler Yöntemler).

Son zamanlarda MTBK ve TDM'leri ayırabilen ve birçok TDM türünü tanımlayabilen MALDI-TOF MS yöntemi de hızlı bir yöntem olarak yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Tür düzeyinde tanımlama yapılmadığı sürece, MTBK olarak tespit edilen izolatlar "*Mycobacterium tuberculosis* kompleks üredi" olarak, TDM olarak tespit edilen izolatlar "tüberküloz dışı mikobakteri üredi" olarak rapor edilir.



Şekil 15. (A) Sıvı Kültürden EZN Boyamada *M. tuberculosis* Kord Görünümü, (B) Sıvı Kültürden EZN Boyamada TDM Görünümü.

İlaç Duyarlılık Testleri:

Tüberkülozda ilaç direncinin doğru ve hızlı tanısı, etkin tedavinin erken başlanmasını sağlayarak ilaç direncinin yayılımını azaltabilir, hastalığın süresini kısaltabilir, kür oranını artırabilir. Dolayısı ile ilaç direncinin doğru ve hızlı tanısı, uygun klinik takip ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin oluşturulmasında son derece önemlidir. Her hasta için izole edilen ilk MTBK suşuna, en kısa zamanda, öncelikle birinci seçenek ilaçlara karşı duyarlılık testi uygulanmalıdır. Tedavinin 3. ayı ve sonrasında kültürde üreme saptanması durumunda bu yeni üreyen izolattan İDT tekrarlanır.

MTBK'nın ilaçlara karşı duyarlılığını belirlemede,

- kültüre dayalı (*fenotipik*) yöntemler ve
- dirence neden olan mutasyonu belirlemeye yönelik *moleküler (genotipik) yöntemler* kullanılmaktadır.

Bakterinin çoğalması antibiyotik tarafından engellendiği için moleküler yöntemlerden farklı olarak fenotipik İDT, bir antibiyotiğin işe yarayıp yaramadığına dair doğrudan kanıt sağlar. Katı besi yerinde kültüre dayalı yöntemler iyi standardize edilmiş güvenilir yöntemlerdir. Sıvı besi yerinde kültüre dayalı otomatizm yöntemler sonuç alma süresini önemli derecede kısaltır. Sıvı besi yerinde *İDT sonuçları genellikle kültür sonucunun alındığı andan itibaren 10-14 gün içinde sonuçlanmaktadır*. Direnç ile ilişkili mutasyonları saptamaya yönelik olan moleküler yöntemlerle ise kültürde üremeyi beklemeden direkt klinik örnekten direnci göstermek mümkün olabilmektedir. Bu nedenle ilaç direnci kuşkusu olan hasta örneklerinde en azından RİF için hızlı moleküler direnç testi yapılması önerilmektedir (bk. s. 285; Moleküler Yöntemler).

Fenotipik ilaç duyarlılık test sonuçlarının ideal olarak örnek kabulünden sonra ortalama 30 günde veya MTBK tanımlandıktan sonraki 17 gün içinde raporlanması önerilir. Tüm ilaç dirençli sonuçlar, tetkiki isteyen birime/hekime ivedilikle bildirilmelidir. RİF direnci saptanınca, ilgili birim/hekime ve İl Sağlık Müdürlüğüne hemen (24 saat içerisinde) bildirilmelidir. RİF dirençli izolatlar ikinci seçenek ilaç duyarlılık testi çalışılmak üzere Ulusal TB Referans Laboratuvarı'na gönderilmelidir.

D. MOLEKÜLER YÖNTEMLER:

Dünyanın tüberküloz (TB) kontrolündeki önceliği, TB ve çok ilaca dirençli TB olgularının erken tespitinin sağlanmasıdır. Hiçbir konvansiyonel tanı aracı tek başına hızlı, kolay ve her düzey laboratuvarında uygulanabilir değildir. Hızlı tanı ve direnç tespiti için standardize edilmiş moleküler testlerin varlığı TB kontrol programı için büyük avantaj sağlamaktadır.

TB laboratuvarlarında moleküler testler 4 ana amaç için kullanılmaktadır; klinik örnekten TB tanısı, ilaç direncinin saptanması, tür tanımlanması ve moleküler epidemiyoloji (genotiplendirme).

Doğrudan klinik örnekten TB tanısında moleküler yöntemler:

Klinik örnekte *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) DNA/RNA'sının nükleik asit temelli yöntemler ile gösterilmesidir. Moleküler tanı yöntemlerin duyarlılığı mikroskopik incelemeden çok daha yüksektir; sonuç verme süresi kültür yöntemlerinden çok daha kısadır. Hızlı tanı için kullanılır. Laboratuvara gerek duymadan çalışabilen moleküler testler vardır. Klinik örnekten TB tanısında kullanılan birçok NAÇT yöntemi mevcuttur, fakat en yaygın kullanılan izlenebilen (real time) PCR yöntemleridir.

Hızlı tanı, tedavinin erken başlamasını sağlayarak hasta bakım ve sonuçlarının daha iyi olmasına ve bulaşın engellenmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak moleküler testler mutlaka kültür yöntemleri ile birlikte ulusal TB tanı algoritmasına uygun olarak kullanılmalıdır.

TB şüpheli her hastanın bir örneğinden hızlı tanı amacı ile moleküler test yapılması önerilmektedir. Ayrıca bu testler MTBK'ye özgü nükleik asit varlığında pozitif sonuç vereceğinden yaymada görülen ARB'nin MTBK/TDM ayırımını da yapacaktır. Ancak teste erişimdeki zorluklar nedeni ile her hastada moleküler test yapılması mümkün olmadığında en azından şu durumlarda klinik örnekten moleküler tanı testlerinin kullanılması önerilir:

- HIV ile ilişkili TB şüpheli olgular
- İlaç direnci şüphesi olan TB olguları
- Klinik örneğin zor elde edildiği durumlarda (apse, BOS, BL/BAL, biyopsi örneği, vb.)

XpertMTB/RiF testinde aynı gün, laboratuvar gereken moleküler testlerde sonucun örnek kabulünden sonraki üç gün içerisinde raporlanması önerilmektedir. Pozitif sonuç, "*Mycobacterium tuberculosis* kompleks DNA'sı tespit edildi" şeklinde raporlanır. Pozitif sonuç canlı basili göstermez, kültür ile doğrulanmalıdır.

Pozitif moleküler test sonucu canlı basili göstermez, bu nedenle tedavi takibinde veya tedavi başladıktan sonra hastaların bulaştırıcılığının değerlendirilmesinde kullanılmaz. Son 5 yıl içinde TB tedavisi almış kişilerde (nüks hasta tanısı dahil) tanısal değildir (23). Ancak, daha önce bakteriyolojik inceleme yapılmamış tedavi altındaki hastalarda TB tanısını desteklemek amacıyla kullanılabilir. Moleküler test yapılan hastalarda fenotipik İDT için ve basil canlılığını göstermek için kültür yapılmalıdır.

Tür Tanımlamasında Moleküler Yöntemler: Üremiş kültürden, mikobakterileri tür düzeyinde nükleik asit temelli yöntemler ile tanımlanmasıdır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntemler; ters hibridizasyon testleri, spoligotipleme ve dizi analizidir. TDM tür tanımının yapılması, öncelikle TDM enfeksiyonu için klinik, radyolojik ve bakteriyolojik tanı kriteri varlığında önerilir. MTBK'nin tür düzeyinde tanımlanması ise; zoonotik enfeksiyon şüphesi varlığında (kuşkuyla hayvan teması) ve BCG ilişkili enfeksiyon şüphesinde (mesane kanseri tedavisi nedeniyle BCG kullanılmış olması, aşılama sonrası bebeklerde aşırıya bağlı enfeksiyon kuşkusu olması, İDT sonucunda tek başına pirazinamid direnci saptanması gibi durumlarda) önerilir.

Tür tanımlaması yapılan mikobakteri, cins ve tür adı ile raporlanır (örneğin "*Mycobacterium kansasii* üredii"). Tür adı belirlenemeyen TDM izolatları "*Mycobacterium spp* üredii" olarak raporlanır.

İlaç Direncinin Saptanmasında Moleküler Yöntemler: Klinik örnekteki veya kültürde üremiş MTBK için ilaç direnci ile ilişkili gen bölgelerinde (örneğin *rpoB*, *katG*, *inhA* gibi) mutasyonların nükleik asit temelli yöntemler ile tanımlanmasıdır. Bu yöntemler, fenotipik yöntemler kullanılarak direncin saptanması için gereken süreyi azaltabilir ve etkin tedaviye başlanmasını hızlandırabilir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntemler arasında izlenebilen (real time) PCR, ters hibridizasyon testleri, hedef genlerin dizi analizi ve tüm genom dizileme yer alır. Tüm genom dizileme dışındakiler genomdaki spesifik, önceden belirlenmiş hedeflerle sınırlıdır; sonuç olarak bu hedef bölge dışındaki dirençle ilişkili mutasyonlar ve/veya insersiyonlar/delesyonlar gözden kaçabilir. Tüm genom dizilemenin, özellikle birinci basamak ilaçlar için fenotipik ilaç direncinin belirlenmesinde genel olarak yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde klinik örnekten tanı ile birlikte eş zamanlı RİF veya RİF ve İNH direncini de saptayan moleküler yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır ve özellikle ÇİD-TB kuşkuyla hasta olgu sayısı yüksek olan laboratuvarlar için bu testler öncelikle önerilmektedir. Moleküler hızlı direnç testleri fenotipik yöntemlerin yerini almamalı, öncelikle hızlı sonuç almak için kullanılmalı ve kültürde üreme saptanınca fenotipik testlerle doğrulanmalıdır.

Moleküler direnç testlerinin öncelikle yapılması önerilen durumlar: **RD/ÇİD/YİD-TB'den şüphelenilmesi gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:**

- Önceden tedavi görmüş olgu (tedavi başarısızlığından gelen olgularda ilaç direnci en yüksektir; nüks ve takip dışı kalıp dönen olgular da direnç şüphesi ile sevk edilir/hızlı R direnci çalışılır).
- İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkeleri)
- Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması
- Düzensiz tedavi almış hasta
- Önceden tedavi görmüş ve yine hastalanmış bir hasta ile temas öyküsü olması
- Tedavinin üçüncü ayının sonunda hala yayma pozitif hasta
- Tedavi sırasında hastanın iyileşmediğine karar verilmesi

Bu durumlarda klinik örnekten hem TB tanısı hem de RİF direncini eş zamanlı saptayan moleküler yöntemler tercih edilir. Ayrıca RİF direnci saptandığında diğer birinci seçenek ilaçlara ve ikinci seçenek ilaçlara direnci saptayan moleküler yöntemler de kullanılmaktadır.

Bu testlerde direnç ile ilişkili mutasyonlar araştırıldığından, sonuçlar “RİF direnci ile ilişkili mutasyon saptanmadı” ya da “RİF direnci ile ilişkili mutasyon saptandı” şeklinde raporlanır. Diğer antimikobakteriyel ilaçlar için de moleküler test yapılmışsa dirençle ilişkili saptanan mutasyonlar ve yorumları raporda mutlaka belirtilir. Moleküler yöntemlerle RİF dirençli ve ÇİD-TB tespit edilen olgular tetkiki isteyen birime / hekime ve İl Sağlık Müdürlüğü'ne ivedilikle bildirilmelidir.

Moleküler yöntemlerle saptanan mutasyonlar her zaman direnci göstermeyebileceği gibi, mutasyon saptanmaması bakterinin her zaman duyarlı olduğu anlamına gelmez. Bu nedenle moleküler yöntemler ile saptanan sonuç raporlandıktan sonra fenotipik ilaç duyarlılık testleri ile doğrulanması önerilir, fakat direnç saptandığında beklemeden uygun tedaviye başlanır.

Genotiplendirmede moleküler yöntemler: MTBK izolatları arasındaki klonal ilişkinin nükleik asit temelli yöntemler ile tanımlanmasıdır.

Spoligotiplendirme, IS6110 RFLP, MIRU-VNTR ve TGD en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Suşlar arasında ayırım gücü en yüksek olan yöntem TGD'dir ve hızla diğer teknolojilerin yerini almaktadır. Son yıllarda direkt klinik örnekten çalışan yöntemlerin geliştirilmesi, testin kısa sürede sonuçlanabilmesi, maliyet ve biyoinformatik problemlerinin çözülmesi ile kullanım yaygınlığının artacağı düşünülmektedir.

MTBK için genotiplendirme aşağıda belirtilen endikasyonlar dahilinde yapılır:

Genotiplendirme aşağıdaki amaçlarla yapılır:

- TB kontrol programına bilgi sağlanması;
 - TB kontrol programının etkinliğinin değerlendirilmesi
 - Tüberkülozun ulusal ve bölgesel epidemiyolojisinin anlaşılması
 - Toplumda dolaşan MTBK suşlarının karakterizasyonun belirlenmesi
 - Yeni bulaş için risk gruplarının belirlenmesi
 - Yerel, ulusal ya da uluslararası şüpheli TB bulaşının doğrulanması
- Reenfeksiyon-reaktivasyon ayırımı
- Laboratuvar çapraz kontaminasyonlarının tespit edilmesi

Ayrıca kişiden kişiye bulaşmanın izlenmesi, tekrarlayan TB vakalarında ekzojen reenfeksiyonun endojen reaktivasyondan ayırtılması gibi amaçlarla kullanılabilir. Gerekli durumlarda ulusal ve bölgesel genotiplendirme çalışmaları TB Kontrol Programı kapsamında yetkili laboratuvarlarca yapılmalıdır.

EK 4. TB İLAÇLARI

Burada, TB tedavisinde kullanılan bütün ilaçlar anlatılmaktadır. İlaçlarla ilgili temel bilgiler tablolar halinde verilmiştir. Birinci grup ilaçlar önce sıralanmıştır. İkinci grup ilaçlar ise alfabetik olarak sıralanmıştır. Daha ayrıntılı bilgileri, ilaçların prospektüslerinden ve ilaç bilgilerini içeren internet sitelerinden görmek mümkündür (1, 252, 253).

İlaç etkileşimleri:

İlaç etkileşimleri, TB tedavisinde ilaç kullanırken önemlidir. Özellikle TB ilaçları dışında kullanılan diğer her ilaç için etkileşim olup olmadığının kontrol edilmesinde yarar vardır. Aşağıda bazı etkileşimler yazılmıştır:

- RİF'in ilaç etkileşimleri çok fazladır. Her bir ek ilaç kullanımında, RİF ile etkileşimi olup olmadığı kontrol edilmelidir.
- RBT, katabolik enzimleri uyarmaz ya da diğer ilaçların farmakokinetiğini değiştirmez.
- İNH, fenitoinin serum konsantrasyonlarını artırabilir.
- Sikloserinin nörotoksisite riski, aynı anda İNH, ETO ve kinolon kullanımı ile ilişkili olabilir.
- PAS ve ETO'nun her biri hipotroidizme neden olabilir. İki ilaç birarada kullanılırsa hipotiroidi olasılığı daha fazladır.

BİRİNCİ GRUP ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLAR

İzoniyazid (İNH, H):	
Etki şekli	Mikolik asit sentezine etki eder. Aktif çoğalan hücre içi ve hücre dışı basillere son derece bakterisidal etkilidir. Bilinen en güçlü bakterisidal ilaçtır. Yarılanma ömrü hızlı asetilatörlerde 0,5-1,6 saattir; yavaş asetilatörlerde ise 2-5 saattir.
Farmasötik şekil	Tablet 100 mg ve 300 mg. İyi kapatılmış kaplarda, ışıktan uzakta korunmalıdır. Hızla emilir, tüm vücut sıvı ve dokularına dağılır. Plazma yarı ömrü, genetik olarak hızlı asetilatörlerde 1 saatten az, yavaş asetilatörlerde ise 3 saatten fazladır. Çoğunlukla idrarla 24 saatte ve genellikle inaktif metabolitler şeklinde atılır.

Doz	Erişkinlerde günlük 5mg/kg (4-6 mg/kg), maksimum 300mg; haftada üç kez gözetimli 10mg/kg (8-12mg/kg) maksimum 900mg. <i>Dirençli TB hastalarında 9 aylık tedavide yüksek doz İNH kullanılabilir (10-15 mg/kg; maksimum 600 mg).</i>
Uygulama şekli	Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir. [Parenteral (İM, İV) uygulama için var olan preparat ülkemizde yoktur.]
SSS geçişi	Enflamasyon olan meninkslerde plazma düzeyine eşittir. Enflamasyon olmayan meninkslerde ise serumun %2'sidir.
Çapraz direnç	inhA mutasyonu olması, izoniyazide düşük düzeyde direnç, tiyonamidlere direnç oluşturabilir.
Gebelikte kullanımı	Güvenlidir. Piridoksin (günde 25 mg) eklenmesi önerilir.
Böbrek hastalığında	Böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığında, hemodiyalizde güvenlidir. Günlük normal dozda kullanılır.
Karaciğer hastalığında	KC yetmezliğini alevlendirebilir, dikkatli kullanılmalıdır.
Yan etkileri	Sıklıkla: ellerde ve ayaklarda periferik nöropati, uyuşma, güçsüzlük, karıncalanma, yanıcı ağrı; bulantı, kusma ve mide rahatsızlığı; anormal KC fonksiyon testleri (transaminitis). Ara sıra: Hepatit (KC risk faktörleri varlığında); ateş, titreme, eklem ağrısı ve hafif santral sinir sistemi etkileri. Nadir: Ciddi hipersensitivite reaksiyonu, ciddi ve bazen fatal KC sorunları ve ilaca bağlı lupus.
Kontrendikasyonları	Karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırı duyarlılık.
İlaç etkileşimleri	İlaç-ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür. İNH, CYP3A4'ün zayıf bir inhibitörüdür ve belirli sitokrom P450 enzim substratlarının konsantrasyonlarını artırabilir, örneğin fenitoin (konsantrasyonu artar), karbamazepin (hepatotoksitesite riski). Alkol, konvülsiyon riskinde artışa neden olabilir. İNH, CYC ile birlikte verildiğinde SSS toksitesite riski artar.

<p>İzleme</p>	<p>Klinik izlem ve KC fonksiyon testleri ideal olarak ayda bir yapılmalıdır.</p> <p>Başlangıç KC fonksiyon testi önerilenler: diğer TB ilacı da alanlar, hepatotoksik başka ilaç alanlar, başlangıçta KC hastalığı olanlar. Başlangıçtaki durum dikkate alınarak ya da hepatotoksisite semptomları varlığında KC fonksiyon testlerinin takipleri gerekir.</p> <p>Periferik nöropati varlığında piridoksin günde 50-75 mg verilir.</p> <p><i>(Yüksek doz İNH verilince de piridoksin vermek gerekir).</i></p>
<p>Aşırı doz</p>	<p>Aşırı doz aldıktan yarım saat-üç saat içinde, bulantı, kusma, baş dönmesi, görüntü bulanması, konuşmanın bozulması görülür. Fazla doz alımında solunum depresyonu, stupor ve koma olabilir. Durdurulamayan nöbetler olabilir. Kusturma, mideyi yıkama, aktif karbon, antiepileptikler, İV sodyum bikarbonat birkaç saat içinde verirse yararlı olabilir. Bunu izleyerek hemodiyaliz yararlı olabilir. Nöbetleri önlemek için yüksek dozlarda piridoksin verilebilir.</p>
<p>Hasta için uyarılar</p>	<p>Daha iyi emilim için ilaç mide boşken alınmalıdır. Fazla yağlı bir yiyeceklerle birlikte alınmamalıdır. Mide rahatsızlığı durumunda İNH küçük bir atıştırma ile alınabilir.</p> <p>Hastalar İNH'yi alırken, alkol, antiasit, çikolata, kafein ile ve histamin ve tiramin içeren ilaçlardan kaçınmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hastalar, hemen sağlık çalışanına bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konvülsiyonlar (nöbetler) ya da davranış değişikliği, • Kızarma, terleme, baş ağrısı, • El ve ayak parmaklarında uyuşma, ağrı, karıncalanma ya da yanma, • Görme bulanıklığı ya da göz ağrısı, • İştah kaybı, yorulma, halsizlik, sarı deri ya da gözler ya da koyu renkli idrar, • Ateş ve deri döküntüsü, kabarma ve soyulma olması.

Rifampisin (RİF, R)	
Etki şekli	RNA polimerazın beta alt birimiyle etkileşerek M. tuberculosisin DNA tarafından RNA sentezini inhibe eder. Sterilize edici etkisi güçlü bir ilaçtır. Bakterisidal etkisi de güçlüdür. Yarılanma ömrü 3 saattir. 900 mg verilirse 5,1 saate çıkar.
Farmasötik şekil	Kapsül 150 mg, kapsül 300 mg, süspansiyon 100 mg/5ml. Oral alımı olmayan hastalar için İV formu da vardır. Sıkı kapalı kaplarda saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Yağda çözünür. Oral alımı izleyerek hızla emilir, doku ve sıvılara dağılır. Meninklerde inflamasyon varsa, önemli miktarda beyin omurilik sıvısına geçer. Tek 600mg dozun, 2-4 saatte serumda 10ug/ml zirve konsantrasyon oluşturur ve yarı ömrü 2-3 saattir. Enterohepatik dolaşımdan yaygın olarak tekrar tekrar geçer ve karaciğerdeki deasetilasyon ile metabolitleri oluşur ve gayta ile atılır.
Doz	Günlük: 10 mg/kg (8-12mg/kg), maksimum 600 mg (gözetimli verilen haftada üç gün uygulamalarda da aynı doz verilir.)
Uygulama şekli	Oral ya da İV kullanılır. Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir.
BOS'a geçiş	Değişkendir ve tipik olarak serum konsantrasyonunun %10-20'si BOS'a geçer. Enflamasyon olan meninklere geçişi daha iyi olabilir. Bazı yazarlar TB menenjitte doz artırmayı önerirler.
Çapraz direnç	Rifampisin grubu ilaçlar arasında çapraz direnç tipiktir. RİF'e dirençli suşların %20'sinde RBT duyarlı olabilir. Klinik önemi bilinmemektedir.
Gebelik/emzirme	Gebelikte kullanımı önerilir. Emzirme sırasında kullanılabilir.
Böbrek hastalığında	Böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığında, hemodiyalizde doz ayarlaması olmadan günlük kullanılabilir.
Karaciğer hastalığında	Hepatotoksisteye neden olabilir, bu nedenle dikkatle kullanılmalıdır.

Yan etkileri	<p>Çok sayıda ilaçla etkileşebilir.</p> <p>Vücut sıvılarını turuncuya boyar.</p> <p>Deri döküntüsü ve kaşıntı yapabilir.</p> <p>Gastrointestinal rahatsızlık, grip benzeri sendrom (genellikle intermittan kullanımda).</p> <p>Hepatotoksisite</p> <p>Hematolojik anormallikler (trombositopeni, hemolitik anemi)</p>
Kontrendikasyonları	<p>Aşırı duyarlılık;</p> <p>Birlikte kullanılan bazı ilaçlarla etkileşimi nedeniyle kullanılmayabilir.</p>
İlaç etkileşimleri	<p>RİF, karaciğer enzimlerini uyararak karaciğerde metabolize olan ilaçların atılımını artırır ve bu ilaçların doz ihtiyacını artırabilir. Bu ilaçlar: Anti-enflamatuvar ilaçlar (bazı antiretroviral ilaçlar, meflokin, azol antifungaller, klaritromisin, eritromisin, doksisiklin, atovakuon, kloramfenikol); hormon tedavisi, etinilestradiol, norethindron, tamoksifen, levotiron; metadon; varfarin; sikloksopin, kortikosteroidler; antikonvülsanlar (fenitoin dahil); kardiyovasküler ilaçlar, digoksin, digitoksin, verapamil, nifedipin, diltiazem, propranolol, metoprolol, enalapril, losartan, kinidin, meksiletin, tokainid, propafenon; teofilin; sülfonilüre grubu hipoglisemikler, simvastatin ve fluvastatin dahil hipolipidemikler, nortriptilin, haloperidol, quetiapin, benzodiazepinler (diazepam, triazolam dahil), zolpidem, buspiron.</p> <p>RİF oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığı için, ya yüksek doz (50ug) östrojen içeren bir oral kontraseptif hap kullanmalı ya da hormon dışı bir yöntemle korunmalıdır, süresi, RİF kesildikten sonra 1 ay daha olmak üzere.</p> <p>Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri RİF ile etkileşir; bu nedenle antiretroviral ilaçların yetersizliği, TB ilaçlarının yetersizliği ya da ilaç toksisitesi riskinin artışı görülebilir.</p> <p>Radyokontrast ilaçların ve sulfobromoftealin sodyumun safra ile atılması azalabilir ve folik asit ve vitamin B12 mikrobiyolojik testleri etkilenebilir.</p>
İzleme	<p>KC fonksiyonunu izlemek gerekir (özellikle diğer hepatotoksik ilaçlarla birlikte verilirse ya da hepatotoksisite semptomları varsa),</p> <p>Etkileştiği ilaçların kan düzeyleri izlenir.</p>

Aşırı doz	RIF alındıktan sonraki birkaç saat içinde mide lavajı yararlı olabilir. Çok yüksek dozlarda santral sinir sistemi işlevlerini baskılayabilir. Özgül bir antidotu yoktur ve tedavi destek amaçlıdır.
Hasta için öneriler	<p>İdrar, gözyaşı, diğer sekresyonlar turuncuya dönüşebilir. Yumuşak kontakt lenslerde renk kaybı olabilir.</p> <p>Doktorunuzun kullandığınız bütün ilaçları bilmesini sağlayın çünkü, birçok ilaç rifampisinle etkileşir.</p> <p>Oral hormon ile doğum kontrolünden kaçının, rifampisin etkilerini azaltabilir.</p> <p>Hastalara aşağıdaki durumlar olunca hemen sağlık çalışanına bildirmesi önerilir:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beklenmeyen yorgunluk ya da iştah kaybı• Ciddi abdomen rahatsızlığı• Ateş ve titreme

Pirazinamid (PZA, Z)	
Etki şekli	<p><i>M. tuberculosis</i>'in iç metabolizmasına çok değişik mekanizmalarla etki yapar. PZA bir ön ilaçtır, pirazinamidaz enzimi ile pirazinoik asite dönüşür (aktif olur). Asidik koşullarda çok etkilidir, basil üreyemeyen ya da latent/dormant şekillere dönüşür. PZA dormant ya da latent <i>M. tuberculosis</i> basillerini hedefler. Asit koşullarda (makrofaj içi ya da kazeöz odakta) pirazinoik asit hücre duvarını geçer ve <i>M. tuberculosis</i>'i parçalar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hücre içinde birikir, bakteri sitoplazmasında asitlik yapar. • Enerji tüketimini hızlandırmak: basil hücre duvarı pompaları sürekli pirazinoik asiti hücreden dışarı atar. • Asit ortamda membran potansiyelini bozar ve basilin enerji üretimine müdahale eder. • Yağ asiti sentezini potansiyel olarak inhibe eder • Ribozomal protein S1 (RpsA)'e bağlanır ve trans-lansasyonu inhibe eder. <p>Güçlü sterilize edici etkisi vardır. Dormant ve latent basilleri öldürebilir. Bakterisidal aktivitesi azdır ya da hiç yoktur, çünkü ilaç asit ortamda etkilidir.</p> <p>Yarılanma ömrü 9-10 saattir.</p>
Farmasötik şekli	<p>Tablet 500 mg.</p> <p>Sıkı kapalı kabında, ışıktan korunarak saklanır.</p> <p>Gastrointestinal sistemden hızla emilir ve bütün doku ve sıvılara dağılır. Tepe plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır ve plazma yarı ömrü 10 saattir. Esas olarak karaciğerde metabolize olur ve büyük oranda idrarla atılır.</p>
Doz	Günlük 20-30mg/kg, maksimum 2.000 mg.
Uygulama şekli	Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir.
SSS geçişi	Enflamasyon olan meninkslere hastanın serumundakine eş düzeyde geçer.
Çapraz direnç	Raporlanmamıştır.
Gebelik/emzirme	Fetüse toksik etki, teratojenite raporlanmamıştır. Süte geçse de emzirme sırasında kullanılabilir.

Böbrek hastalığında	Böbrekten atıldığı için, böbrek hastalığında haftada 3 gün verilir, diyalizdeki hastalarda diyalizden sonra verilir. Böbrek yetmezliğinde hiperürisemi riski artar.
Karaciğer hastalığında	KC hastalığı olanlarda dikkatle izlenmelidir. Yaklaşık %1 hastada hepatotoksisite yapabilir. Hepatotoksisite ciddi olabilir.
Diğer durumlar	Hastada gut hastalığı varsa ilaçtan kaçınılmalıdır. Diyabette dikkatli kullanılmalıdır.
Yan etkileri	<p>Yaygın (%10): asemptomatik hiperürisemi beklenen bir yan etkidir, tedavi edilmez ve patolojik kabul edilmez. Eğer hiperürisemi, akut gut ilişkili artritle birlikte ise ilaç kesilir.</p> <p>Sık (%5-10): Artralji (büyük ve küçük eklemlerde ağrı) ve gastrointestinal etkiler (bulantı, kusma ve anoreksi).</p> <p>Ara sıra (>%1): hepatotoksisite her zaman olabilir ve dozla ilişkili görünmektedir. Geçici ALT/AST yükselmesi (normal üst sınırın <4 katı) en sık görülen durumdur. Ancak, ciddi KC hasarları, ölümler yayımlanmıştır. Eğer ALT/AST konsantrasyonları normal üst sınırın >4-5 katı ise ya da serum bilirubin konsantrasyonu normal üst sınırı geçmişse ilaç kesilmelidir.</p> <p>Gut tarifi, bir ya da daha fazla eklemde, en sıklıkla ayak başparmağında, hiperürisemi olur ya da olmaz, ani, ciddi ağrı, şişlik, kızarıklık ve hassasiyet görülmesidir.</p> <p>Fotosensitivite ve dermatit yapabilir.</p> <p>Nadir (<%1): sideroblastik anemi, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve kan pıhtılaşma etkisi.</p>
Kontrendikasyonları	<p>Pirazinamid aşırı duyarlılığı.</p> <p>Ciddi karaciğer hasarı.</p> <p>Akut gut ya da sık atakları.</p>
İlaç etkileşimleri	İlaç ilaç etkileşimleri azdır. Diğer hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında etkileri artabilir.

<p>İzleme</p>	<p>Başlangıçta ve her ay KC fonksiyon testleri (ALT, AST ve bilirubin) izlenmelidir.</p> <p>İlaça bağlı hepatit riski varlığında ya da hepatotoksisite semptom ve bulguları varlığında yakın izlem gerekir.</p> <p>Diyabet hastalarında kan glikoz düzeyi oynak hale gelebilir, dikkatli izlem gerekir.</p> <p>Gut alevlenebilir.</p> <p>Var olan karaciğer hastalığı durumunda klinik izlem ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.</p> <p>Böbrek yetmezliğinde, pirazinamid haftada üç gün verilir.</p>
<p>Aşırı doz</p>	<p>Akut karaciğer hasarı ve hiperürisemi yayımlanmıştır. Tedavi semptomatiktir. Birkaç saat içinde mide yıkama ve kusturma işe yarayabilir. Özgül bir antidotu yoktur.</p>
<p>Hasta için öneriler</p>	<p>Besinle birlikte ya da ayrı alınabilir. PZA kullananlar güneşte kalınca deride döküntü yapabilir, güneşte fazla kalmamalıdır. Akut gut ya da atakları varsa kullanılmaz. Hastada ciddi KC hastalığı varsa kullanılmaz.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda, hastanın sağlık çalışanına hemen bilgi vermesi gerekir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deri döküntüsü, ciddi kaşıntı ve deride kabartılar, • Eklemlerde ağrı ya da şişlik, • Derinin ya da gözlerin sararması, idrarın koyulaşması • Beklenmedik yorgunluk ya da iştah kaybı.

Etambutol (EMB, E):	
Etki şekli	M. tuberculosis hücre duvarında arabinogalaktan ve lipoarabinomannan sentezini inhibe ederek bölünmeyi önler. Yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldir. EMB'nin en önemli yararı, diğer ilaçların direnç gelişimini önlemesidir. Yarılanma ömrü 3,3 saattir. Büyük ölçüde böbrekten atılır.
Farmasötik şekil	Ülkemizde 500 mg tableti vardır. Yurtdışında 400mg'lık tableti de vardır.
Doz	Günlük 15-25 mg/kg; maksimum doz 1.500 mg. Oral yolla kullanılır. Besinden etkilenmez. Toksisiteyi önlemek için doz, kiloya göre her zaman dikkatle belirlenmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda (kreatinin klirensi <70ml/dk) doz ve doz aralıkları ayarlanmalıdır. Eğer kreatinin klirensi <30ml/dk ise etambutol haftada üç doz verilmelidir.
Uygulama şekli	Besinlerle etkileşmez. Oral yoldan çok iyi emilir.
SSS geçişi	Meninkslere geçişi zayıftır.
Gebelikte kullanımı	Etambutol gebelikte zararlı değildir. Emzirme döneminde kullanılabilir, sütte görülebilir.
Böbrek hastalığında	Böbrek yetmezliği ya da diyalizde 15-25 mg/kg dozda, haftada 3 kez verilir (diyaliz haftada 2 kez uygulanıyorsa, diyalizden sonra haftada 2 kez verilir.
Karaciğer hastalığında	Güvenle kullanılabilir.
Yan etkileri	Doza bağlı bir ya da iki gözde görme keskinliği ve renkli görmede bozulmaya yol açabilir (retrobulbar nörit). Doza ve tedavi süresine bağlı olabilir. Erken dönemde değişiklikler genellikle geri döner, fakat tedavi hemen kesilmezse körlük olabilir. Önerilen dozlarda 2-3 aylık kullanım ile görme toksisitesi nadirdir. Nadiren KC toksisitesi.
Kontrendikasyonları	Optik nörit ya da ciddi görme sorunları olması, EMB kullanımı sonrası görsel sorunlar yaşanması, aşırı duyarlılık
İlaç etkileşimleri	Alüminyum hidroksit içeren antiasit kullanımından kaçınılmalıdır, EMB'den sonra en az 4 saat süreyle.

İzleme	Görüntüde ya da renk ayırımında bozulma olursa hasta hemen ilacı kesmeli ve bir hekime durumu bildirmelidir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında göz muayenesi önerilir, görme keskinliği ve renk ayırımı gözlenmelidir. Tedaviden önce mümkünse böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Kreatinin klirensi <30ml/dakika ise plazma etambutol konsantrasyonu izlenmelidir.
Aşırı doz	Kusurma ve mide yıkama, birkaç saat içinde yapılırsa yararlı olabilir. Bunu izleyerek diyalizin yararı olabilir. Özgül bir antikoru yoktur ve tedavi destek amaçlıdır.
Hasta için uyarılar	Besin ile ya da mide boşken alınabilir. Aşağıdaki durumlarda hemen sağlık çalışanına bilgi vermelidir: <ul style="list-style-type: none"> Görmeye değişiklik, bulanık görme, renk körlüğü, görmeye sorun ya da göz ağrısı.

Streptomisin (SM, S)

Etki şekli	M. tuberculosis'in iç metabolizmasını hedefler. Bakteri ribozomu küçük alt birimine (30 S ya da 16 S rRNA) bağlanır, proteinlerin yanlış yapımına yol açar ve sitoplazmik zarın bozulmasına neden olur. Önemli bakterisidal aktivitesi vardır (orta-yüksek erken bakterisidal aktivite ve sterilizan aktivite potansiyeli vardır). Yarılanma ömrü, İM uygulamada 24 saattir. Aminoglikozid bir antibiyotiktir. <i>Streptomyces griseus</i> 'tan elde edilir. TB ve gram negatif basillere etkilidir. Belirli TB basili topluluklarına karşı etkili bakterisidal bir ilaçtır. Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder.
Farmasötik şekil	0,5 ve 1 gramlık streptomisin sülfat içeren flakonlar. Sulandırdıktan sonra oda ısısında 48 saat, buzdolabında 14 güne kadar etkinliğini korur. Toz şeklinin sıkı kapalı kabında ışıktan korunmuş olarak tutulması gerekir.
Doz	12-18mg/kg günlük tek dozda ya da haftada üç dozda verilir. Maksimum doz 1.000mg'dır. 60 yaş üzeri hastalarda 10mg/kg doz önerilir, maksimum 500-750mg. 50kg altındaki hastalarda da 500-750mg verilir.

Uygulama şekli	Derin İM enjeksiyonla uygulanmalıdır. İV kullanım da mümkündür.
BOS'a geçiş	Enflamasyon olan meninkslere geçişi daha iyidir.
Çapraz direnç	eis geninde mutasyonlar amikasin direnci yapar fakat streptomisin direnci yapmaz.
Gebelik/emzirme	Gebelikte kullanılmamalıdır, konjenital sağrlık yapar. İnsan sütüne geçer, dikkatle kullanılmalıdır (bebek aft ve diyare açısından izlenmelidir.
Böbrek yetmezliği	12-15 mg/kg/doz, haftada 2 ya da 3 kez. Hemodiyalizde vücuttan atılması değişkindir. Böbrek hastalığı ve diyalize göre ayarlama yapılmalıdır.
Karaciğer hastalığı	KC hastalığı, ilaç konsantrasyonlarını etkilemez. KC hastalığında güvenlidir. KC hastalığının hepato biliyer sendroma ilerlemesi riski nedeniyle dikkat edilmelidir.
Diğer durumlar	Diüretik kullanımı: Lup diüretikleriyle beraber verilirse ototoksisite riski artar. Yaşlı kişiler: Başlangıç organ hasarı nedeniyle oto ve nefrotoksisite riski artar. Çocuklar: Çok dikkatli kullanılmalıdır. Ototoksisite ve ciddi sonuçları olabilir.
Yan etkileri	Streptomisin enjeksiyonu ağrıdır. Enjeksiyon yerinde deride kızartı, şişlik ya da steril apse olabilir. Yaygın: İM enjeksiyon ağrısı, kalıcı işitme kaybı (%10-12) ve vestibüler toksisite, bulantı, kusma, vertigo. Sık: Elektrolit anormallikleri, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi. Sulu ya da kanlı diyare, son dozdan aylar sonra olabilir, vajinal kaşıntı, akıntı ve eozinofili Ara sıra: Nefrotoksisite (genellikle geçici), yüzde parestezi, nöropati, zayıflık ve nöromusküler blokaj.
Kontrendikasyonları	Aminoglikozidlere aşırı duyarlılık. Gebelik, konjenital sağrlık yapabilir. Çocuklar: ototoksisitenin ciddi etkileri olabilir. Böbrek, vestibüler sistem ve işitme sistemi hasarı olan yaşlı kişiler ve erişkinler.

İlaç etkileşimleri	İlaç ilaç etkileşimi oranı düşüktür. Nefrotoksik ya da elektrolit dengesini değiştiren ya da dehidratasyon gibi klinik durumlara yol açan diğer ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır. Aminoglikozidlerin ototoksik etkisi, streptomisin dahil, birlikte verilen etakrinik asit, furosemid, mannitol ve diğer diüretiklerde artabilir.
İzleme	İşitme kaybı ve vestibüler fonksiyon bozukluğu erken semptomları açısından hastalar dikkatle incelenmelidir, böylece sensörinöral hücrelerde kalıcı hasarı önlemek gerekir. Böbrek fonksiyonunu, en az ayda bir kreatinin bakarak izlemek gerekir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum konsantrasyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir.
Aşırı doz	Hemodiyaliz yararlı olabilir. Antidotu yoktur. Tedavi semptomatiktir.
Hasta için uyarılar	Fetüse potansiyel zarar verebileceği hastaya bildirilmelidir, böylece ilaca başlamadan gebelik testi ve uygun kontrasepsiyon yapılır. Aşağıdaki durumlarda hasta hemen sağlık çalışanına bilgi vermelidir: <ul style="list-style-type: none"> • İşitme, denge, baş dönmesi sorunları • İdrar yapmada azalma • Sulu ya da kanlı dışkı • İV ilaç verilen yerde şişlik, ağrı, kızarıklık • Kas seğirmesi ve güçsüzlüğü

İKİNCİ GRUP ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLAR

Amikasin (AMK)	
Etki şekli	Bakteri ribozomunun 30s alt ünitesine geri dönüşümsüz bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bakterisidal etkilidirler. Yarı ömrü genellikle 2-3 saattir. Öncelikle böbrekten atılır.
Farmasötik şekil	Amikasin ülkemizde 100-250-50 mg'lık amp. ve 100-500mg'lık flakon halinde bulunur.
Doz	Günlük doz; 15 mg/kg, 50 yaşından sonra 10mg/kg, maksimum 1 gr. Dozlar haftada 7 gün veya 5-6 gün olarak uygulanır. Tedavinin idame döneminde gerekli görülürse haftada 2-3 gün de uygulanabilir.
Uygulama şekli	IV (İM önerilse de çok ağrı yaratan bir uygulamadır, bu nedenle İV uygulanır). Böbrek yetmezliği ve diyalizde başka ilaç önerilir. Yine de kullanılacaksa 12-15 mg/kg diyaliz sonrası (haftada 2 ya da 3) önerilir.
BOS geçişi	Enflamasyon olan meninkslere geçişi daha etkilidir.
Çapraz direnç	Kanamisin ve kapreomisinle çapraz direnç raporlanmıştır.
Gebelik/emzirme	Gebelikte kullanılmamalıdır, çünkü konjenital sağırılık yapar. İnsan sütüne geçer, emzirmede kullanılabilir fakat aft ve diyare açısından bebek izlenmelidir.
Böbrek hastalığı	Dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonu bozursa konsantrasyonu izlenmelidir. Diyalizde de arada düzenlemeler gerekir. İlaç hemodiyalizde değişken oranda temizlenir.
Karaciğer hastalığı	İlaç konsantrasyonları KC hastalığında etkilenmez.

Yan etkileri	<p>Enjeksiyon yerinde ağrı, proteinüri, serum elektrolit dengesizliği (hipokalemi ve hipomagnezemi).</p> <p>Ototoksisite; hem kohlear toksisite (işitme kaybı) hem de vestibuler toksisite (bulantı, kusma, ataksi, nistagmus) şeklinde gelişir. Ototoksiste, irreversibl olabilir, dozla ilişkilidir, böbrek yetmezliği durumunda ve kıvrım diüretığı kullanan hastalarda daha sık görülür.</p> <p>Nefrotoksisite; tedavi öncesi kreatinin düzeyi yüksekse, yüksek dozlarda kullanılıyorsa ve birlikte başka nefrotoksik ilaç kullanılıyorsa risk artar. Proteinüri yapar. Elektrolit dengesizlikleri, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi yapar.</p> <p>Periferik nöropati, döküntü, eosinofili nadir görülen yan etkilerdir.</p>
Kontrendikasyonları	Gebelik (fetüste konjenital işitme kaybı ve nefrotoksisite yapabilirler), aminoglikozidlere karşı aşırı duyarlılık
İlaç etkileşimleri	Kıvrım diüretikleri (ototoksisite riski artar), non-depolarian kas gevşeticiler (atracurium, pancuronium gibi kas gevşeticiler birlikte kullanıldıklarında solunum depresyonuna neden olabilir), Nefrotoksik ilaçlar, penisilinler (invitro inaktivasyon olabilir, uygulamadan önce karıştırılmamalılar)
Öneri	Enjeksiyon yerinde ağrıya neden olabileceği için sürekli aynı bölgeye uygulanmamalıdır. Kreatin ve potasyum düzeyi aylık izlenmeli (yaşlı ve yüksek riskli hastalarda daha sık olabilir), K düşüklüğü varsa Mg ve Ca düzeyleri de bakılmalıdır. Tedavi öncesinde ve yüksek riskli hastalarda her ay odyometri kontrolleri yapılmalı.
Hasta için uyarılar	<p>Aşağıdaki durumlarda hasta, hemen sağlık çalışanına bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İşitme, baş dönmesi, vertigo sorunları • Yüzde deri lezyonu ya da şişme • Nefes almada sıkıntı • İV ilaç verilen yerde şişlik, ağrı, kızarıklık • Kas seğirmesi ya da güçsüzlüğü

Bedakuilin (BDK, B)	
Etki şekli	TB basili ATP sentezini inhibe eder. (Adenozin 5'-trifosfat sentezini önler). Bir diarikuinolin antimikobakteriyel ilaçtır. Yüksek bakterisidal aktivitesi vardır, bu etkiyi 7-14 günde gösterir. Sterilizasyon aktivitesi belirgindir. Yarılanma ömrü 5,5 aydır. Uzun süre dokularda kalması yan etkiyi artırabilir. KC'de CYP3A4 ile metabolize olur. Feçesle atılır.
Farmasötik şekil	Tablet 100 mg.
Doz	İlk 2 hafta her gün 400, sonraki 22 hafta haftada 3 kez 200 mg kullanılır Ya da Başlangıçta 8 hafta günde 200 mg, sonra günlük 100 mg.
Uygulama şekli	Oral yolla kullanılır. Yiyeceklerle birlikte alınır.
BOS'a geçiş	Az sayıda kişide yapılan çalışmalarda BOS'a geçiş iyi olduğu görülmüştür.
Çapraz direnç	Klofazimin ile çapraz direnç raporlanmıştır.
Gebelik ve emzirme	Hayvan çalışmalarında bebeğe yan etki gösterilmemiştir. Anne sütüne geçer ve bebek anne ile benzer doz BDK alır.
Böbrek hastalığında	Böbrekle atılımı çok azdır. Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizde dikkatli olunmalıdır; yan etkileri de artabilir.
Karaciğer hastalığında	KC'de metabolize olduğundan dikkatli kullanılmalıdır. Hafif ve orta KC bozukluğunda doz ayarlamaya gerek yoktur. Ciddi KC bozukluğunda çalışma yoktur, fakat dikkatli kullanılmalıdır.
Yan etkileri	Bulantı, artralji (eklem ağrısı) ve baş ağrısı (yaklaşık %10). QTc uzaması (10-15 msn uzama, en fazla 15 haftada). Seyrekgörülen: hiperürisemi, fosfolipidozlar, transaminaz yükselmesi ile pankreatit risk artışı görülebilir.

Kontrendikasyonları	<p>Hipersensitivite.</p> <p>KC CYP3A'yı kuvvetle uyarın (örneğin RİF, karbamazepin) ilaçlarının kullanımı.</p> <p>QT uzamasına yol açabilecek durumlarda dikkatle kullanılmadır: (>60 yaş, kalp yetmezliği, uzun QT sendromu, torsade de pointes öyküsü, hipokalemi, tedavisiz hipotiroidi, düşük VKİ, HIV enfeksiyonu, QT uzatan diğer ilaç kullanımı. Senkop/bayılma, çarpıntı durumlarında hızlı tıbbi değerlendirme ve EKG gerekir.</p> <p>İlaça kullanmamak ya da kesmek gereken durumlar: ventriküler aritmi, QTc>500 msn, ciddi KC hastalığı, anormal elektrolitler</p>
İlaç etkileşimleri	<p>CYP3A4 (sitokrom p450) tarafından metabolize edilir.</p> <p>Rifamisin grubu ilaçlar, BDK konsantrasyonunun (<%50) azalır. Efavirenz, fenitoin, glukokortikoidler, vb. CYP3A4 uyarın ilaçlarda dikkat, doz ayarlama gerekir.</p> <p>CYP3A4 inhibitörleri (örn. Azol antifungaller, bazı makrolidler, PPI'leri) BDK düzeyini artırabilir. Dolutegravir ya da raltegravir gibi bir integras inhibitörüne geçiş önerilir.</p> <p>Kinolonlar, klofazimin, delamanid gibi diğer QT uzatan ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir.</p> <p>Birlikte ketokonazol, RİF kullanılmamalıdır. Antiretrovirallerle etkileşimi olabilir. QT uzaması yapan ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.</p>
İzleme	<p>EKG başlangıçta, serum potasyumu, kalsiyum, magnezyum ve karaciğer enzimleri bakılmalıdır.</p>
Hasta için uyarılar	<p>İlaç, yemekle birlikte alınır. Alkolden kaçınılmalıdır.</p> <p>Hasta aşağıdaki durumlarda hemen sağlık çalışanına bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Başlangıçta kalp sorunları, kalpte hızlı ya da düzensiz atım, bayılma, vd. • KC sorunları (hepatotoksisite): bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık, ateş, halsizlik, kaşıntı, yorulma, iştah kaybı, gaita renk açılması, koyu renkli idrar, deride ve gözlerde sarılaşma.

Delamanid (DLM)	
Etki şekli	Hücre duvarının bileşeni olan metoksi-mikolik asit ve keto-mikolik asit sentezini inhibe eder. (INH'den farklı olarak alfa-mikolik asiti inhibe etmez). Bakterisidal, güçlü in vitro etkinliği vardır. Bir dihidro-nitroimidazooksazol türevi olarak, hücre zehirlenmesi yapan reaktif nitrojen türleri (nitröz oksit dahil) oluşturduğu düşünülür. Yarılanma ömrü 30-38 saattir. Plazma proteinlerini güçlü şekilde bağlanır. Asıl olarak albüminle daha az olarak da KC CYP3A4 izoenzimi ile metabolize olur. Büyük ölçüde dışkı ile atılır.
Farmasötik şekil	50 mg film kaplı tablet
Doz	Günde 200 mg (günlük maksimum doz 200 mg'dır) Hafif ve orta derece böbrek yetmezliğinde doz ayarlamak gerekmez. Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanımı ile ilgili bilgi yoktur ve öncelikle DLM önerilmez.
Uygulama şekli	Oral yolla alınır. Besinlerle birlikte alınırsa emilimi yaklaşık 2,7 kat artar. DLM tabletleri suda çözününce de tabletin yutulması ile eşit etkiye sahiptir. Alkolden kaçınılmalıdır.
BOS'a geçiş	BOS'ta ilaç düzeyi nispeten düşük olsa da beyin dokusunda DLM yeterli düzeye ulaşır. Oral doz ile TB menenjit tedavisinde kullanılabilir.
Gebelikte/ emzirmede kullanımı	Gebelikte hayvan çalışmaları üremede toksisite gösterilmiştir. İnsanlarda sınırlı veri güvenilir olduğunu göstermiştir. Emzirme sırasında genellikle önerilmez.
Böbrek hastalığında	Hafif ve orta böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez. Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanımı önerilmez.
Karaciğer hastalığında	Hafif karaciğer hastalığında doz ayarlaması gerekmez. Orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

Diğer durumlarda kullanımı	<p>Kalp hastalığında kullanımı: QTc uzaması dâhil çeşitli kardiyak risk faktörleri varlığında DLM kullanılmamalıdır. Muhtemel risklerden daha yüksek bir yarar beklentisi varsa kullanılır. Tedavi başlangıcında ve aylık EKG önerilir. Kanda albümin düzeyi <3,4 g/ml ise ya da kardiyak risk faktörleri varsa daha sık EKG takibi gerekir. Serum elektrolitlerini de gerektiğinde kontrol edilmelidir.</p> <p>Beslenme yetersizliğinde kullanımı: Serum albümin düzeyi <2,8 g/ml ise DLM kontrendikedir.</p> <p>DLM ve BDK 6 aydan uzun süre birlikte kullanımı güvenlidir.</p>
Yan etkileri	<p>QT uzaması, ortalama 5-15 msn, 8 haftada zirve yapar. DLM, BDK ve diğer QTc uzatan ilaçların QTc uzatma oranı %2,7'dir ve artanca 2,5 ayda görülür, kalp nedenli ölüm raporlanmamıştır.</p> <p>Bulantı, kusma, baş dönmesi, insomnia, anksiyete, halüsinasyonlar, gece terörü ve üst abdomen ağrısı.</p>
Kontrendikasyonları	<p>Aşırı duyarlılık, Serum albumini <2,8 g/dL, Laktoza duyarlılığı olan hastalar dikkatli kullanılmalı. Şu durumlarda kullanmayın:</p> <ul style="list-style-type: none">• Klinik anlamlı ventrikül aritmisi• QTc >500 msn (tekrarlayan EKG ile)• Ciddi KC hastalığı• Anormal elektrolitler <p>QT aralığını artıran durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.</p>

<p>İlaç etkileşimleri</p>	<p>Güçlü CYP3A uyarıcılarla (örneğin Rif, karbamazepin) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.</p> <p>Güçlü CYP3A inhibitörleri (örneğin ritonavir, ketokonazol) ile birlikte kullanılıyorsa sık EKG izlemi önerilir.</p> <p>DLM, vitamin K'ye bağlı kan pıhtılaşmasını artırabilir.</p> <p>QT uzaması yapan diğer ilaçlarla birlikte kullanımında ek uzama olabilir, izlem gerekir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti TB ilaçlardan florokinolonlar, klofazimin, BDK • Diğer ilaçlardan azoller, makrolidler, metoklopramide, efavirenz, furosemid, hidroklorotiyazid, citalopram, escitalopram, metadon, antiaritmikler ve diğerleri. <p>CYC ile birlikte kullanımı nöropsikiyatrik olayları artırabilir, özellikle çocuklarda.</p>
<p>İzleme</p>	<p>DLM başlamadan önce albümin düzeyinin 1,8 g/dl ya da daha fazla olması önemlidir.</p> <p>EKG ve elektrolitler, tedaviye başlamadan ve gerektiğinde bakılmalıdır.</p> <p>DLM ve CYC birlikte kullanıldığında nöropsikiyatrik yan etkileri izlemek gerekir.</p>
<p>Hasta için öneriler</p>	<p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalp sorunları, kalp atağı, konjenital QT uzama sendromu, kalp ritim sorunları öyküsü olması • KC ya da böbrek hastalığı • HIV • Gebelik ya da gebe kalmayı planlamak.

Etinyonamid (ETO), Protinyonamid (PTO)	
Etki şekli	ETO ve PTO ön ilaçlardır Mikobakterinin ethA'sının enzimatik aktivasyonu ile inhA enzimi inhibe edilir. inhA enzimi mikolik asit sentezinden sorumludur ve inhibe edilince mikolik asit sentezi inhibe edilir. Bu mekanizma İNH ile benzerdir. Zayıf bakterisidaldir (dokudaki ilaç konsantrasyonuna bağlıdır, çoklukla bakteriyostatiktir). Yarılanma ömrü 2-3 saattir.
Farmasötik şekil	250 mg draje
Doz	Erişkinler: Günlük doz; 15-20mg/kg, maksimumum 1 gr'dır. Günde tek doz önerilir, fakat tolerans sorunları varsa klinisyenler ikiye bölerek de verebilir. Klinisyenler gastrointestinal sorunlar nedeniyle dozu giderek artırıp vermeyi seçebilir.
Uygulama şekli	Oral uygulanılır
SSS geçişi	BOS konsantrasyonu seruma eşittir. Pediatrik bir çalışmada menenjitli hastalar için dozun üst sınırından uygulamak önerilmiştir.
Çapraz direnç	ETO ve PTO arasında tam bir çapraz direnç vardır. inhA geninde mutasyon varlığında İNH ile çapraz direnci vardır (ETO ve PTO için yüksek, İNH için düşük düzeyde direnç).
Gebelik/emzirme	Kullanımı gebelikte önerilmez, bulantı ve kusma artar, TSH düzeyi düşer ve teratojenite ile ilgili bilgiler yetersizdir. Kullanılırsa, konjenital hipotiroidizm olmasın diye serum düzeyi izlenir ve destek tedavisi yapılır. Emzirmede tedavi edici dozun %20'si sütle geçtiği tahmin edilir.
Böbrek hastalığında	Değişiklik gerekmez.
Karaciğer hastalığında	Hepatotoksisteye neden olabilir. KC hastalığında dikkatli kullanılmalıdır.

Yan etkileri	<p>Gastrointestinal intolerans; ağızda metalik tat, bulantı, kusma (genellikle ciddi), karın ağrısı, diyare ve kilo kaybı sık görülen yan etkilerdir. Genellikle zor tolere edilirler. Besinle verilmesi ya da yatarken verilmesi ile semptomlar azalabilir. PAS ile birlikte kullanım gastrointestinal rahatsızlığı artırabilir.</p> <p>Hepatotoksite gelişebilir.</p> <p>Konvülsiyon gibi nörolojik yan etkiler siklosterin alan hastalarda fazla görülebilir.</p> <p>Erişkinlerde hipotiroidi subklinik ve geri dönüşümlüdür. Gebe ve çocuklarda ciddi etkileri olabilir. TST düzeyini izlemek ve levotiroksin vermek gerekebilir.</p> <p>Nadiren jinekomasti, saç kaybı, akne, impotans ve menstrüasyon düzensizliği.</p>
Kontrendikasyonları	<p>Teratojenik etki nedeniyle gebelerde kullanılmaz. Ciddi karaciğer hastalığı ve bu ilaçlara karşı hipersensitivite durumunda kontrendikedir. ETO, PTO, İNH duyarlılığı.</p>
İlaç etkileşimleri	<p>İNH serum konsantrasyonlarını geçiçi olarak artırır. Diğer TB ilaçlarının yan etkilerini artırabilir (PAS, CYC, İNH, RİF)</p>
İzleme	<p>TSH izlenmelidir. Emilim sorunu şüphesi varsa kan düzeyi izlenmelidir. KC fonksiyon testleri izlenmelidir.</p>
Hasta için öneriler	<p>Besinle birlikte alınmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hasta, sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konvülsiyonlar, depresyon gibi kişilik değişiklikleri, konfüzyon ya da agresyon • Ciddi bulantı ve kusma ya da dehidratasyon • Deride ya da gözlerde sararma ya da idrar rengi koyulaşması • Memelerde şişme

İmipenem-silastatin (İMP-SLS)	
Etki şekli	Hücre duvarındaki peptidoglikan katmanının biyosentezini inhibe eder. Bakterisidaldir ve muhtemelen sterilize edicidir. İV verilince yarılanma ömrü 1 saat, İM verilince 1,3-5,1 saattir.
Farmasötik şekil	10 ml ampulde 500 mg/500 mg toz
Doz	15 yaş altında kullanılmamalıdır. Erişkinlerde günde 2 kez 1000 mg, üst sınır 2000 mg.
Uygulama şekli	Oral emilimi yoktur. İV ya da İM uygulanır. İV uygulamada infüzyon süresi, 20-60 dk olacak şekilde yavaş uygulanır. Uzun süre kullanım gerekiyorsa santral kateter gerekebilir.
SSS geçişi	BOS'a geçişi iyidir. İmipenem ile nöbet riski arttığı için TB menenjitte ve çocuklarda meropenem tercih edilir.
Çapraz direnç	İmipenem ve meropenemin muhtemelen çapraz direnci vardır, fakat M. tuberculosis'de bilgiler sınırlıdır.
Gebelik/emzirme	Gebelikte kullanımı için yeterli bilgi yoktur. Emzirmede güvenliği bilinmemektedir.
Böbrek hastalığında	KrKl 20-40 ml/dk ise 12 saatte bir 750 mg ya da KrKl <20 ise 12 saatte bir 500 mg verilir.
Karaciğer hastalığında	Hastaların %6'sında KC fonksiyon testlerinde artış görülmüştür, fakat KC hasarı raporlanmamıştır.
Yan etkileri	Sıklıkla: diyare, bulantı, kusma mantar enfeksiyonu (aft) Ara sıra: psödomembranöz kolit (Clostridioides difficile aşırı üremesi) Seyrek: Nöbetler, çarpıntı
Kontrendikasyonları	Karbapenem intoleransı. Menenjit (İMP-Clis yerine meropenem kullanılır)
İlaç etkileşimleri	İlaç etkileşim riski düşüktür. Gansiklovir ile konvülsiyon riski artar. Valproat'ın serum konsantrasyonunu düşürür, birlikte kullanımı önerilmez.
İzleme	Klinik bulgu ve semptomlar izlenmelidir.

Hasta için uyarılar	<p>Hastaya gansikloviri eş zamanlı kullanıyor mu sorulmalıdır. Penisilin ve sefalosporin alerjisi sorulmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciddi diyare (sulu ya da kanlı) • Nöbetler ya da epilepsi • Hızlı ve düzensiz kalp atımı
----------------------------	---

Klofazimin (KLF, K)	
Etki şekli	<p>Yüksek lipofilik özelliktedir ve proton-hareket kuvvetini etkiler ve <i>M. tuberculosis</i> hücre duvarının dengesini bozar ve ATP yapımını etkiler. Hücre duvarına etkilidir.</p> <p>Çalışmalar, bakterisidal ve sterilize edici etkisi olduğunu göstermiştir.</p> <p>Yarılanma ömrü yaklaşık 25-70 gündür. KC'de metabolize olur, çok yavaş atılır, atımda ana yol gaitadaki safradır.</p>
Farmasötik şekil	50-100mg'lık tablet ve kapsül formu vardır
Doz	<p>Günlük doz: 100 mg/gün</p> <p>Böbrek yetmezliği ve diyaliz: doz ayarlamak gerekmez.</p>
Uygulama şekli	<p>Oral yoldan kullanılır. Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler bütün olarak ya da sıvıda eritilerek alınabilir (içmeden önce karıştırılmalıdır).</p> <p>Oral doz sonrası %70 emilir.</p> <p>Yemekle beraber verilir.</p>
BOS'a geçiş	Bu konuda sınırlı bilgi vardır.
Çapraz direnç	BDK ve KLF arasında çapraz direnç raporlanmıştır.
Gebelikte/emzirme	Sınırlı bilgi vardır. Yararı, riskinden fazla ise önerilir. İnsan sütüne geçer. Hamilelikte ya da emzirmede anneden KLF alan bebeklerde pigmentasyon gelişmiştir.
Böbrek hastalığı	Doz ayarlama gerekmez.
KC hastalığı	Kismen KC'den metabolize olur. KC hastalığı varsa dikkat edilmeli ve doz ayarlanmalıdır.

Yan etkileri	<p>%75-100 hastada deride, konjonktiva ve korneada turuncu, pembe ya da kahverengi-siyaha varan renk değişikliği. Deride kuruluk (ihtiyoz ve kseroz) ve kaşıntı yapabilir.</p> <p>QT uzaması yapabilir.</p> <p>İşığa duyarlılık, karın ağrısı, karında obstrüksiyon ya da kanama (intestinal mukozada ilaç depolanması ve kristaller oluşumu nedeniyle)</p>
Kontrendikasyonları	<p>Gebelik, ciddi karaciğer yetmezliği, klofazimine karşı hipersensitivite</p>
İlaç etkileşimleri	<p>RİF'in absorpsiyonunu azaltabilir. İNH klofaziminin serum ve idrar konsantrasyonunu artırıp cilt konsantrasyonunu azaltır. Portakal suyuyla birlikte alındığında biyoyararlanımı azalır</p>
İzleme	<p>Klinik bulgu ve semptomlar izlenir. Birlikte QT uzatan ilaç kullanılıyorsa EKG çekilir.</p> <p>Şu durumlarda sağlık çalışanına bilgi vermelidir: karın ağrısı, ciddi bulantı, kusma, siyah dışkı ya da diyare.</p>
Hasta için uyarılar	<p>Yiyeceklerle birlikte alınır, böylece mide rahatsızlığı önlerin, emilim artar.</p> <p>Deri ve vücut salgılarını turuncu, pembe ya da kahverengi-siyah yapabilir. İlacı kestikten sonra bu etki kaybolur fakat bu aylar yıllar sürebilir. Hastalar güneşten kaçınmalı ve güçlü güneş kremleri kullanmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none">• Karın ağrısı, ciddi bulantı, kusma, siyah gaita ya da diyare.

Levofloksasin (LEV)	
Etki şekli	Bakteri DNA'sının çoğalması için önemli olan enzimleri inhibe eder. M. tuberculosisde hedef alınan tek topoizomerazın DNA giraz olduğu görülmektedir. DNA girazın inhibe edilmesi DNA çoğalmasını önler, hücre bölünmesini inhibe eder ve M. tuberculosis hücre ölümüne yol açar. Yüksek bakterisidal ve yüksek sterilize edici bir ilaçtır. Etkili bir ilaçtır. LEV yarı ömrü 6-8 saattir. İdrarla değişmeden atılır.
Farmasötik şekil	500, 750 mg tablet ve 500 mg infüzyon çözeltisi formu bulunmaktadır.
Doz	Günlük doz 750-1125 mg'dır. Oral ya da İV verilir. Üst sınır 1,5 g'dır.
Uygulama şekli	Oral yolla veya IV yoldan kullanılabilir. Sıklıkla oral yol kullanılır. Alüminyum ya da magnezyum antiasitler, sukralfat, metal katyonlar (demir, çinko içeren preparatlar) kullanıldığında emilimi azalabilir. Eğer kullanılacaksa, LEV'den 2 saat önce ya da 2 saat sonra kullanılmalıdır.
BOS'a geçiş	Florokinolonlar beyin ya da meninkse etki konsantrasyonda ulaşır. LEV konsantrasyonu, en az serumun %65'i kadardır.
Çapraz direnç	Florokinolonlar arasında in vitro çapraz direnç vardır. Direnç, nokta mutasyonlarla olur.
Gebelik/emzirme	Köpek modelinde artropati görülmüştür. Gebelik ve emzirmede insanlarda güvenle kullanıldığına dair çok sayıda olgu sunumu vardır.
Böbrek yetmezliği	KrKl <30 ise, haftada 3 kez 750-1000 mg kullanılır. KrKl <50 ise doz ayarlaması gerekir. Hemodiyalizle ilaç atılmaz bu nedenle diyaliz sonrası ek doz gerekmez.
Karaciğer hastalığı	KC hastalığında güvenlidir.
Diğer etkiler	Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, steroid kullanımı: tendon ya da aortada lezyonlar olabilir. Diyabet: hipoglisemi riski artar. Uzun QT sendromu, hipokalemi, malnütrisyon, >60 yaşta hipotiroidi, QT uzatan ilaçlar: QTc uzama riski artar.

Yan etkileri	<p>Genellikle iyi tolere edilir.</p> <p>Sıklıkla: diyare, bulantı, şişkinlik, artralji.</p> <p>Ara sıra: QTc uzaması (LEV, MOKS'dan daha güvenlidir), glisemiyi azaltır ya da değiştirir, tendon rüptürü özellikle Aşil tendonunda.</p> <p>Nadiren: periferik nöropati, ruh hali ya da davranış değişikliği, insomni, aort diseksiyonu</p>
Kontrendikasyonları	<p>Florokinolon intoleransı</p> <p>QT uzaması yapan durumlarda* dikkatle kullanılmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda ilacı kesin ya da kullanmayın:</p> <ul style="list-style-type: none">• Klinik olarak belirgin ventriküler aritmi,• QTcF >500 msn. (tekrarlayan EKG ile doğrulanmış),• Anormal elektrolit düzeyleri.
İlaç etkileşimleri	<p>Birlikte steroid kullanımı tendon rüptürü riskini artırabilir.</p> <p>Çok değerlikli katyon içeren ürünler, antiasitler, metal katyonlar emilimi azaltabilir. İV hattan, çok değerlikli katyon (magnezyum gibi) ile birlikte LEV verilmez.</p> <p>Warfarin etkisi artabilir. INR izlenmeli, kanama takibi yapılmalıdır.</p> <p>Antidiyabetik ilaçlar: kan şekerini dikkatle izlemek.</p>
İzleme	<p>Özel bir monitorizasyon gerekli değildir.</p> <p>İdeal olarak, tedavi başlangıcında ve 2., 12. ve 24. haftalarda EKG çekilmelidir. QTc >500 msn ise LEV kesilir. QTc normale dönene kadar EKG'ler ve potasyum izlenmelidir.</p> <p>Kalp hastalıklarında, hipotiroidide ve elektrolit bozukluklarında daha sık izlem önerilir.</p>

<p>Hasta için öneriler</p>	<p>İlaç besinle ya da besin olmadan kullanılabilir. Antiasitler (özl. Alüminyum içerenler), mineral destekleri (örneğin demir ya da magnezyum) ya da multivitaminler, LEV'den 2 saat önce ya da sonra alınmalıdır. Lev ile güneşe duyarlılık olabilir, güneş kremi kullanılmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bir tendonda ağrı, şişlik, yırtılma (ayak bileği arkası, el bileği) ya da kas ya da eklem ağrısı, • Ciddi diyare (sulu ya da kanlı), • Nöbetler, epilepsi, ruh hali ya da davranış değişikliği, • Kan şekeri düşüklüğü semptomları (örneğin baş ağrısı, açlık, terleme, iritabilite, baş dönmesi, bulantı, kusma, yüksek kalp hızı ya da endişeli, titrek hissetmek).
-----------------------------------	---

*QT uzaması yapan durumlar:

- >60 yaş hasta, kalp yetmezliği, uzun QT sendromu, torsade de pointes öyküsü, hipokalemi, tedavisiz hipotiroidi, düşük VKİ, HIV enfeksiyonu ve diğer QT uzatan ilaçların aynı anda kullanımı.
- Her senkop durumu (örneğin bayılma) ya da çarpındı hızlı tıbbi değerlendirme ve EKG gerektirir.
- Değişik retrospektif kohort çalışmalarda Lev ile QTc uzaması ve kardiyak olaylarda artış orta derecede idi ve aritmi yoktu, ilişkili bir ölüm yoktu. Bu, BDK ve DLM ile birlikte kullanımda da söz konusuydu.

Linezolid (LNZ, L)	
Etki şekli	Bakteri ribozomunda protein sentezini önler. 23S ribozomal RNA bileşenine bağlanarak bakteri mRNA okunmasının protein oluşturmasını etkiler. Protein sentez kapasitesinin yokluğunda, bakterinin üremesi ve yaşaması mümkün değildir. İn vitro orta derecede bir bakterisidal aktivitesi ve muhtemel sterilize edici aktivitesi vardır. Yarılanma ömrü 5-7 saat tahmin edilmektedir. Öncelikle KC'de metabolize edilir ve böbrekten atılır.
Farmasötik şekil	Tablet 600mg ve infüzyon solüsyonu 300ml'de 600mg.
Doz	600 mg/gün, maksimum doz 1,2 g.
Uygulama şekli	Oral yolla ya da İV infüzyon yoluyla kullanılır. Besinler emilimini etkilemez fakat mide irritasyonunu azaltır. Tiramin içeren gıdalar ve desteklerden kaçınılmalıdır (olgunlaştırılmış peynir, bakla, işlenmiş/korunmuş gıdalar, kurutulmuş etler, salamura besinler, turşular, soya sosu, teriyaki sosu, balık sosu, kırmızı şarap, musluktan bira, likörler.
BOS'a geçiş	BOS ve beyine penetrasyonu mükemmeldir.
Çapraz direnç	LNZ ile diğer oksazolidinonlar arasında, M. tuberculosis'te çapraz direnç gösterilmemiştir.
Gebelikte kullanımı	Yeterli sayıda çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarında fetal zarar görülmüştür. İnsanlarda sınırlı bilgi vardır ve doğrudan ya da dolaylı fetüse zararlı etki raporlanmamıştır. Anne sütünde normal infant dozundan daha düşük düzeyde görülür.
Böbrek yetmezliği	Doz ayarlaması gerekmez. Metabolitleri birikebileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.
KC yetmezliği	KC'de metabolize edildiği halde nadiren transaminazlarda artış olur.
Diğer durumlar	Diyabetes mellitus: Metformin kullanan hastalarda laktik asidoz riski artar. LNZ kullananlarda hipoglisemi raporlanmıştır. Serebrovasküler ya da kardiyovasküler hastalık, feokromasitoma, karsinoid sendrom ya da tedavisiz hipertiroidi: LNZ semptomları artrabilir. Depresyonlu hastada: seçici serotonin geri alım inhibitörü ile LNZ birlikte verilirse ciddi reaksiyonlar olabilir, serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom benzeri reaksiyonlar.

<p>Yan etkileri</p>	<p>Sık görülenler: bulantı, kusma, diyare.</p> <p>Miyelosüpresyon, ilk 2 ay tedavi sırasında görülebilir. Trombosit, beyaz küre düşüşü ve anemiye yol açabilir.</p> <p>Optik sinir toksisitesi ve periferik nöropati: Birkaç hafta tedavi sonrası gelişebilir. Geri dönmeyen körlük, kalıcı sakatlayan nöropatiye yol açabilir. Sinir toksisitesi LNZ kesilmesinin genellikle nedenidir.</p> <p>Ara sıra: Psödomembarnöz kolit, vajinal kandidiyaz, hipoglisemi, serotonin sendromu, laktik asidoz, aritmi (taşikardi), transient iskemik atak, pankreatit, nöbetler.</p> <p>Nadiren: Stevens-Johnson sendromu, anjiödem ve alopesi.</p>
<p>Kontrendikasyonları</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı duyarlılık olması (oksazolidinonlara). • Hasta başka bir MAO inhibit ilaç alıyorsa ya da son 14 günde kullanmışsa LNZ kullanmamalıdır. • Antidepresanlar, antimigren ilaçlar ve diğer ilaçlarla çok dikkatle kullanılmalıdır. • Stavudine ya da didanozin ile birlikte kullanılmamalıdır. • Lamivudine, zidovudine ve abacavir ile çok dikkatle kullanılabilir. • Yüksek doz metforminle birlikte kullanımında çok dikkat edilmelidir; bu durumda laktik asidoz riskini sınırlamak için diğer oral antidiyabetik ya da insülin kullanılır. • Kontrolsüz hipertansiyon, feokromasitoma, tirotoksikoz ya da karsinoid sendromda kullanılmamalıdır.
<p>İlaç etkileşimleri</p>	<p>LNZ bir MAO inhibitörüdür. Diğer ilaçlarla birlikte kullanımı ciddi klinik durumlara ya da LNZ'ye bağlı toksisitelere yol açabilir.</p> <p>Pansitopeni riski artışı: zidovudin ve ko-trimaksazol</p> <p>Laktik asidoz riski artışı: metformin, stavudin, didanozin, lamivudin, zidovudin ve abacavir</p> <p>Serotonin sendromu riski artışı: LNZ bir MAO inhibitörü olduğundan risk artışı yapan durumlar: SSRIs, SNRIs, TCAs, serotonin 5-HT1 reseptör agonistleri, bupropion, nöbet karşıtı ilaçlar, opioid analjezikler, buspiron, antiemetikler, anti Parkinson ilaçlar, sempatomimetik ilaçlar, vazopressif ilaçlar, dopaminerjik ilaçlar ve influenza ya da konjesyon için kullanılan ilaçlar ve yüksek doz alınan dekstrometorfan, psödoefedrin, dipenhidramin ya da guaifenesin.</p>

<p>İzleme</p>	<p>Hastalar aşağıdaki özellikleri açısından izlenmelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periferik nöropati ve optik nöritis, görme keskinliği (her iki göz) ve Ishihara testleri her 2 ayda bir ya da semptom gelişirse periferik nöropati için aylık muayene • Başlangıçta haftada bir tam kan sayımı, sonra aylık, daha sonra da semptomlara göre gerek duyulduğunda. <p>pH, laktik asidozdan şüphelenildiğinde anyon gap ve laktat düzeyleri (eğer laktat >2,0 mmol/l ise hiperlaktatemi ve >4 mmol/l ise kesin laktik asidoz), belirgin bir açıklama olmaksızın hipotansiyon, letarji ve klinik kötüleşme.</p>
<p>Hasta için öneriler</p>	<p>Besinle ya da besin olmadan alınabilir, fakat tiramin içeren gıdalardan (bk. uygulama şekli) kaçınmalıdır.</p> <p>Hastalara, aldıkları ilaçlar ve destek ürünleri sorulmalıdır, özellikle metformin, antidepresanlar ve soğuk algınlığı ilaçları.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hastalar, sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekstremitelerde ağrı, uyuşma, karıncalanma ya da zayıflık, • Normal olmayan yorulma, güçsüzlük, hipotansiyon, • Siyah dışkı ya da ciddi diyare, • Anormal kanama ya da deride buruşukluk, • Görmede değişiklikler, • Başağrısı, bulantı ya da kusma, terleme, rijidite, tremor, ruh halinde, davranışta ya da bilinçte değişme.

Meropenem (MPM)	
Etki şekli	Karbapenemler, değişik yollarla bakteri hücre duvarının peptidoglikan katmanının biyosentezini inhibe eder, lizise yol açar ya da hücre duvarı oluşumunu etkiler. Klavulonik asitle birlikte verilmelidir. Bakterisidal ve muhtemelen sterilize edici etkisi vardır. Yarılanma ömrü 1-1,5 saattir. Esas olarak idrarla (%70) atılır.
Farmasötik şekil	1 g toz, enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde verilir (20 ml enjeksiyonluk su ya da %0,9 sodyum klorid ya da %5 glukoz solüsyonu içinde 1 g).
Doz	Günde 3 kez 1 g (20 ml) ya da günde 2 kez 2 g. Her dozdan önce 125 mg klavulanat verilir. Günlük üst sınır doz 6.000 mg'dır.
Uygulama şekli	Sadece İV verilir. Klavulanat, İV MPM'den 30-60 dk önce oral verilir. Uzun dönem kullanım için periferik santral kateter düşünülmelidir.
BOS'a geçiş	BOS'a geçişi yeterlidir. TB menenjitte meropenem, imipeneme tercih edilir.
Çapraz direnç	İmipenem ve meropenemin çapraz direnci vardır, fakat M. tuberculosis ile ilgili kanıtlar sınırlıdır.
Gebelik/emzirme	Güvenli kabul edilir fakat gebelikte TB için uzun süre kullanımı hakkında az bilgi vardır. İnsan sütüne geçer ve emzirmede güvenliği bilinmemektedir.
Böbrek yetmezliği	KrKl 20-40 ml/dk ise 12 saatte bir 750 mg ya da KrKl <20 ml/dk ise 12 saatte bir 500 mg verilir.
KC yetmezliği	KC hastalığı MPM'nin farmakodinamiğini etkilemez.
Yan etkileri	Sıklıkla: baş ağrısı, diyare, bulantı ya da kusma ve mantar enfeksiyonu (pamukçuk) Ara sıra: Anemi, psödomembranöz kolitis (Clostridioides difficile üremesi)
Kontrendikasyonları	Karbapenem intoleransı

İlaç etkileşimleri	İlaç ilaç etkileşimi azdır. Probenesid eş zamanlı verilirse MPM'in böbrek atılımını inhibe eder. Valproik asit ya da divalproeks sodyum birlikte verilirse, valproik asitin kan düzeni azalır ve nöbet riski artar.
İzleme	Klinik bulgu ve semptomların izlenmesi
Hasta için öneriler	Aynı zamanda valproik asit kullanımı sorulmalıdır. Penisilinlere ya da sefalosporinlere alerjisi sorulmalıdır. Aşağıdaki durumlarda hastalar, sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir: <ul style="list-style-type: none"> • Ciddi diyare (sulu ya da kanlı), • Deri döküntüsü, kurdeşen, kaşıntı, • Soluk deri, umulmadık yorulma, • Yüzde, boğazda ya da dudaklarda şişme ya da solumada sıkıntı.

Moksifloksasin (MOKS)

Etki şekli	Bakteri DNA'sının çoğalması için önemli olan enzimleri inhibe eder. M. tuberculosis'te hedef alınan tek topoizomeras DNA girazdır. DNA girazın inhibe edilmesi, DNA çoğalmasını önler, hücre bölünmesini baskılar ve M. tuberculosis'te hücre ölümüne yol açar. Yüksek bakterisidal ve yüksek sterilize edici bir ilaçtır. İn vitro verilere göre MOKS, diğer florokinolonlardan daha yüksek anti-TB etkilidir. MOKS yarı ömrü 11,5-15,3 saattir. İdrarla değişmeden atılır.
Farmasötik şekil	400 mg tablet ve 400 mg infüzyon çözeltisi formu bulunmaktadır.
Doz	Günlük doz 400mg'dır. Tek doz halinde verilir. Kilo yüksek ise 600-800 mg günlük verilebilir.
Uygulama şekli	Oral yolla veya IV kullanılabilir. Sıklıkla oral yol kullanılır.
BOS'a geçiş	Genel olarak Florokinolonlar beyin ve meninkslerde etkili bir konsantrasyona ulaşırlar. TB menenjit tedavisinde başarıyla kullanılır.
Çapraz direnç	Florokinolonlar arasında in vitro çapraz direnç vardır. Direnç, nokta mutasyonlarla olur.

Gebelik/emzirme	Köpek modelinde artropati görülmüştür. Gebelik ve emzirmede insanlarda güvenle kullanıldığına dair çok sayıda olgu sunumu vardır.
Böbrek yetmezliği	Böbrek yetmezliğinde atılımı değişmez. Diyalizin etkisi hakkında veri yoktur.
Karaciğer hastalığı	MOKS nadiren hepatotoksisite ile ilişkilidir, fakat dikkatli kullanılmalıdır.
Diğer etkiler	Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, steroid kullanımı: tendon ya da aortada lezyonlar olabilir. Diyabet: hipoglisemi riski artar. Uzun QT sendromu, hipokalemi, malnütrisyon, >60 yaşta hipotiroidi, QT uzatan ilaçlar: QTc uzama riski artar.
Yan etkileri	Genellikle iyi tolere edilir. Sıklıkla: diyare, bulantı, şişkinlik, artralji. Ara sıra: QTc uzaması (LEV, MOKS'dan daha güvenlidir). Tahmini 10-20 msn QTc uzaması yapar. Başağrısı ve baş dönmesi yapar. Glisemiyi azaltır ya da değiştirir, tendon rüptürü özellikle Aşil tendonunda. Nadiren: periferik nöropati, ruh hali ya da davranış değişikliği, insomni, aort diseksiyonu
Kontrendikasyonları	Florokinolon intoleransı QT uzaması yapan durumlarda* dikkatle kullanılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda ilacı kesin ya da kullanmayın: <ul style="list-style-type: none"> • Klinik olarak belirgin ventriküler aritmi, • QTcF >500 msn. (tekrarlayan EKG ile doğrulanmış), • Anormal elektrolit düzeyleri.
İlaç etkileşimleri	Birlikte steroid kullanımı tendon rüptürü riskini artırabilir. Antasitler, metal katyonlar ve çok değerlikli katyon içeren ürünler (alüminyum, magnezyum, demir vb.) moksifloksasinin emilimini azaltır. IV uygulamada magnezyum gibi katyonlarla aynı hattan verilmemelidir. Warfarin etkisi artabilir. INR izlenmeli, kanama takibi yapılmalıdır. Antidiyabetik ilaçlar: Hipoglisemi riski nedeniyle kan şekeri yakından izlenmelidir. Antiaritmik Sınıf I ilaçlarla (örneğin kinidin, ajmalin, disopiramid) ve Sınıf III ilaçlarla (örneği, amiodarone, dronedarone ve sotalol) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü proaritmik etki artırabilir.

İzleme	<p>Özel bir monitorizasyon gerekli değildir.</p> <p>İdeal olarak, tedavi başlangıcında ve 2, 12, 24 haftalarda EKG çekilmelidir. QTc >500 msn ise MOKS kesilir. QTc normale dönene kadar EKG'ler ve potasyum izlenmelidir.</p> <p>Kalp hastalıklarında, hipotiroidide ve elektrolit bozukluklarında daha sık izlem önerilir.</p>
Hasta için öneriler	<p>İlaç besinle ya da besin olmadan kullanılabilir. Antiasitler (özl. Alüminyum içerenler), mineral destekleri (örneğin demir ya da magnezyum) ya da multivitaminler, MOKS ile 2 saat içinde alınmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bir tendonda ağrı, şişlik, yırtılma (ayak bileği arkası, el bileği) ya da kas ya da eklem ağrısı, • Ciddi diyare (sulu ya da kanlı), • Nöbetler, epilepsi, ruh hali ya da davranış değişikliği, • Kan şekeri düşüklüğü semptomları (örneğin baş ağrısı, açlık, terleme, irritabilite, baş dönmesi, bulantı, kusma, yüksek kalp hızı ya da endişeli, titrek hissetmek)

Ofloksasin (OFL)	
Etki şekli	Bakterisidal etkili bir ilaçtır. DNA giraz'ı inhibe ederek etki gösterir. Ofloksasin ve ciprofloksasin arasında tam bir çapraz direnç mevcuttur.
Farmasötik şekil	200-400mg film tablet ve 200-400mg flakon formu mevcuttur
Doz	Önerilen günlük doz: 800mg'dır. Günlük doz ikiye bölünerek verilir.
Uygulama şekli	Oral yolla veya IV kullanılabilir. Sıklıkla oral yol kullanılır
Gebelikte kullanımı	Zorunlu olduğunda dikkatle kullanılmalı. Kısa süre (2-4 hafta) kullanımda insanlarda teratojenik etki görülmemiştir. Gebelerde uzun dönem kullanım sınırlıdır fakat bakterisidal etkisi, risklerine tercih edilebilir.

Yan etkileri	Genellikle iyi tolere edilir. Nadiren gastrointestinal intolerans (iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi), nörolojik yan etkiler (baş ağrısı, sersemlik hissi, kulakta çınlama, huzursuzluk, senkop) ve cilt reaksiyonları (alerjik reaksiyonlar, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite) görülebilir; daha nadiren karaciğer enzimlerinde yükselme, tendon rüptürü ve periferik nöropati ortaya çıkabilir.
Kontrendikasyonları	Gebelik, kinolonlara karşı hipersensitivite
İlaç etkileşimleri	Alüminyum ve magnezyum içeren antiasitlerle birlikte alındığında emilimi azalır, antiasitler alındıktan sonraki 2 saat içinde kinolonlar kullanılmamalıdır. Teofilin ve kafeinin metabolizasyonunu inhibe eder.
İzleme	Özel bir izleme gerekli değildir

Para-amino salisilik asit (PAS)

Etki şekli	M. tuberculosis hücre duvarı ve iç metabolizmasını hedefler. Muhtemelen folik asit sentezini inhibe eder ve böylece hücre büyüme ve sayısının artmasını inhibe eder. PAS, bir hücre duvarı bileşeni olan mikobaktin sentezini inhibe edebilir ve bu da M. tuberculosisin demir alımını azaltır ve hücre duvarı sentezini inhibe eder. Çok düşük bakterisidal (bakteriyostatik) etkisi vardır. Diğer ilaçlara direnç gelişimini önlemek için kullanılır. Yarılanma ömrü 1,5-2 saattir, 24 saat içinde %80'den fazlası idrarla atılır.
Farmasötik şekil	Ülkemizde 1gr'lık tablet şeklinde bulunur.
Doz	Günlük doz: 150 mg/kg (8-12 gr/gün). Maksimum doz 12 gramdır. Günlük doz 2-3 doza bölünmüş olarak verilir. Tolere edilirse tek seferde de verilebilir.
Uygulama şekli	Oral yoldan uygulanır. Emilimi tam değildir. Bazen tedavi edici konsantrasyona ulaşmak için doz artırmak gerekir.
BOS'a geçiş	Meninklere geçişi zayıftır. Enflamasyon varlığında daha iyi penetre olur.
Çapraz direnç	Bilgi yoktur.

Gebelik/emzirme	Gebelikte kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Gebelikte kullanılmıştır. Teratojenik kabul edilmez. Gerektiğinde dikkatle kullanılmalıdır. Emziren annenin kullanımı için yeterli bilgi yoktur.
Böbrek hastalığı	İnaktif metaboliti böbreklerden atılır. Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.
KC hastalığı	Dikkatle kullanılmalıdır.
Yan etkileri	İyi tolere edilmez. Yaygın: Bulantı, kusma, diyare ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal yakınmalar. Sıklıkla: Hipotiroidizm sublinik ve geri dönüşümlüdür, fakat gebelerde ve çocuklarda etkisi önemlidir. TSH izlemi ve levotiroksin desteği gerekir. ETO, PTO ile birlikte risk artar. Vitamin B12 emilimini azaltır, eğer eritrosit anormallikleri gelişirse B12 desteği gerekir. Nadir: hepatotoksisite ve koagülopati.
Kontrendikasyonları	Aminosalisilik aside alerji
İlaç etkileşimleri	İlaç ilaç etkileşimleri azdır. Antiasitler, PAS'ın aside dirençli kaplamasını hızla eriterek midede erkenden ilacın açığa çıkmasına neden olabilir. ETO, PTO, PAS ile birlikte veriliyorsa, hipotiroidi ve gastrointestinal etkiler (örneğin sarılık, hepatit, hepatotoksisite, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, anoreksi) artabilir. Rifamisinlerle: PAS, rifamisinlerin emilimini azaltır, bu iki ilaç 8-12 saat ara ile verilmelidir. Difenhidramin, PAS'ın gastrointestinal emilimini azaltır, birlikte verilmemelidir.
İzleme	TSH, elektrolitler, kan değerleri ve KC fonksiyon testleri
Hasta için öneriler	Besinle birlikte alınırsa daha iyi tolere edilir. Gastrointestinal rahatsızlık ve diyare genellikle zaman geçtikçe artar. Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir: <ul style="list-style-type: none"> • Deri lezyonları, ciddi karıncalanma ve deri kabartmaları. • Ciddi karın ağrısı, bulantı ya da kusma. • Beklenmeyen yorulma ve iştah kaybı, • Siyah dışkı ya da kanama.

Pretomanid (PTM, Pa)	
Etki şekli	<p>M. tuberculosis hücre duvarı ve hücre içi metabolizmasını hedefler. Bir ön ilaçtır. Enzimatik aktivasyon sonrası aktif metabolitler oluşturur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des-nitro türevi hücre zehirlenmesine yol açar ve aktif ve dormant basilleri öldürür, anaerobik koşullarda da bunu yapar. • Diğer metabolitleri mikolik asit biyosentezini inhibe eder, bu da bakteri hücre duvarı biyosentezini inhibe eder. <p>Bakterisidaldir ve aktif çoğalan basilleri in vitro ortamda öldürür. Mükemmel sterilize edici kapasitesi vardır (BPaL ve BPaLM rejimlerinde gösterilmiştir).</p> <p>Yarılma ömrü 18 saattir. %53 idrarla, %38 dışkı ile atılır.</p> <p>Nitroimidazooksazin antimikobakteriyel bir ilaçtır. Aerobik bakterisidal etkisini, bakteri hücrelerinde mikolik asit biyosentezini inhibe ederek hücre duvarı yapımını önler.</p> <p>Bedakuilin ve linezolid ile birlikte kullanım için onay almıştır.</p>
Farmasötik şekil	Dovprela, tablet, 200 mg.
Doz	<p>Günlük, 200 mg besinle alınır. Günlük maksimum doz 200 mg'dır.</p> <p>DSÖ, 14 yaş altı gruba bu ilacı önermez.</p>
Uygulama şekli	<p>Oral kullanılır. Yiyeceklerle alınır (yüksek kalorili, yüksek yağlı besinlerle birlikte emilim daha fazladır).</p> <p>İlacı kırmadan, parçalamadan çiğnmeden yutmak gerekir.</p>
SSS'ye geçiş	Bilgi yoktur.
Çapraz direnç	Bu konuda sınırlı bilgi vardır.
Gebelik/emzirme	<p>Gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur.</p> <p>Emzirmede bebeğe sütle geçer.</p> <p>Gebelik ve emzirmede şu anda önerilmemektedir.</p>
Böbrek hastalığında	Bilinmiyor
Karaciğer hastalığında	Bilinmiyor

Diğer durumlar	<p>Kardiyak hastalık: QTc uzatan bir ilaçtır, diğer QTc uzatan ilaçlarla kullanımında dikkat edilmelidir.</p> <p>Beslenme bozukluğunda kullanımı bilinmiyor.</p> <p>6 aydan uzun süre kullanımı bilinmiyor.</p> <p>DLM direnci ya da direnç şüphesi varsa dikkatli kullanılmalıdır (potansiyel çapraz direnç)</p>
Yan etkileri	<p>PTM için raporlanan en sık toksisiteler, baş ağrısı (%32), bulantı (%12), kontakt dermatit (%11), hemoglobin düzeyinde düşüş (%11, diyare (%9 ve baş dönmesidir (%8).</p> <p>Hayvan çalışmalarında PTM ile ilişkili yan etkiler oküler bozukluklar, erkek üreme toksisitesi. 4 klinik çalışmada PTM ile testiküler toksisite ilişkisi görülmemiştir.</p> <p>Diğer yan etkiler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konvülsiyon • QT uzaması, ortalama 5 ms. • Hepatotoksisite (GGT artışı) • Miyelosüpresyon • Periferik ve optik nöropati
Kontrendikasyonları	<p>BDK ya da LNZ kontrendike ise PTM de kullanılmamalıdır.</p> <p>PTM kullanımı sırasında hepatotoksisite, miyelosüpresyon, periferik ve optik nöropati, QT uzaması, üreme sistemi üzerine olumsuz etkiler ve laktik asidoz görülebilir.</p> <p>PTM, şu durumlarda yan etki riski artabileceğinden yalnızca yarar-risk değerlendirmesi yapılarak ve yakın klinik/laboratuvar izlem altında kullanılmalıdır: Hematolojik bozukluklar (anemi, lökopeni, trombositopeni); karaciğer hastalığı; kardiyak hastalıklar (kalp yetmezliği, ritim bozuklukları, QT uzaması riski); elektrolit dengesizlikleri (hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi); hipotiroidi; epilepsi.</p>
İlaç etkileşimleri	<p>İlaç ilaç etkileşimi potansiyeli düşüktür.</p> <p>Majör etkileşim raporlanmamıştır, fakat veriler yetersizdir.</p> <p>Güçlü CYP3A uyarıcıların birlikte verilmesinden kaçınılmalıdır.</p> <p>QT uzatan diğer ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.</p>

İzleme	Hepatotoksisite bulgu ve semptomları izlenmelidir, KC fonksiyon testleri başlangıçta, 2 haftada ve aylık bakılmalıdır. EKG ve başlangıç elektrolit düzeyleri gerekir.
Hasta için öneriler	Besinle alınmalıdır. Tablet bütün halinde yutulmalıdır, kırılma, ezilme, çiğnenme önerilmez. Alkolden kaçınılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir: <ul style="list-style-type: none"> • Kalp sorunları, kalp atağı, konjenital uzun QT sendromu ve kalp ritim sorunları • KC ya da böbrek hastalığı • HIV • Gebelik ya da gebe kalma planı

Rifabutin (RBT)	
Etki şekli	Bakteriyel RNA polimerazı inhibe eder. R yerine duyarlı basiller için her tür tüberkülozda kullanılır. Genellikle RİF ile istenmeyen etkileşimi olan ilaç kullananlarda ya da RİF'e tahammülsüzlüğü olanlarda kullanılır. Bakterisidaldir. Sterilizan etkilidir. Yarılanma ömrü bifaziktir: başlangıçta 3-4 saat, daha sonra düşük konsantrasyonlarda >30 saattir. .
Farmasötik şekil	150 mg kapsül
Doz	Aktif tüberküloz tedavisinde; erişkinlerde rifabutin genellikle 5 mg/kg/gün şeklinde uygulanır; bu doz çoğunlukla günde 300 mg'dır. Bazı özel durumlarda veya klinik değerlendirmeye göre günlük 300 mg'nin üstüne çıkılabilir. Rifabutin, karaciğer CYP3A4 enzimi tarafından metabolize olur ve efavirenz gibi bazı NNRTI'ler metabolizmasını hızlandırabilir. Bu etkileşim sonucunda rifabutin düzeyleri düşebilir. Efavirenz ile birlikte kullanıldığında, rifabutin dozu genellikle günde 450–600 mg'a çıkarılarak yeterli kan düzeyi sağlanmış olur.
Uygulama şekli	Oral yolla verilir. Parenteral şekli yoktur.
SSS'ye geçiş	Bu konuda yayımlanmış bilgiler azdır. Var olan kanıtlar, BOS'a orta derecede geçiş olduğunu göstermektedir.

Çapraz direnç	Rifampisin grubu ilaçlar arası çapraz direnç tipiktir. Rifampisine dirençli suşların %29'si RBT'ye in vitro duyarlı kalır. Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir.
Gebelik/emzirme	Gebelikte yeterli veri yoktur. Emzirme için etkileri bilinmemektedir.
Böbrek hastalığında	Böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek hastalığında doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir. KrKI <30 ml/dk ise kan ilaç düzeyi izlenmesi önerilir.
Karaciğer hastalığında	Karaciğer hastalığı varsa ilacın klinik ve laboratuvar izlem altında kullanılması önerilir. Ciddi karaciğer hastalığında doz azaltılması gerekebilir. İlaç etkileşimleri için, özellikle HIV ilaçlarında doz ayarlaması gerekir.
Yan etkileri	<ul style="list-style-type: none"> • Lökopeni (doza bağımlı), trombositopeni • Deri döküntüleri, deride renk değişikliği (bronz renk, yalancı sarılık) • Ön üveit • Rifampisin benzeri hepatotoksisite • Birçok diğer ilaçla ilaç etkileşimi, RIF'de görülenin %40'ı kadar. • RBT konsantrasyonları diğer ilaçlarla etkilenebilir. • Artraljiler
Kontrendikasyonları	Aşırı duyarlılık. Aşırı duyarlılık varlığında çapraz duyarlılık konusunda veri yetersizdir. Dikkatli kullanılmalıdır. RBT duyarlılığı gösterilmeden ÇİD TB hastalarında kullanılmamalıdır.
İlaç etkileşimleri	Antiaritmik, antikoagülan, antidiyabetik, antiepileptik, antifungal, antipsikotik, antiviral, kontraseptifler, kortikosteroidler, makrolitler, PAS, sirolimus ve tacrolimus kan düzeylerini azaltır.
İzleme	Karaciğer hastalığında KCFT izlenmeli Eş zamanlı kullanılan etkileşen ilaçların konsantrasyonları izlenmelidir. Tam kan sayımı ve görme izlenmelidir.

Hasta için öneriler	<p>Besinle ya da karın açken alınabilir, midenizi rahatsız ediyorsa besinle alın. İlaç nedeniyle idrar, gözyaşı, diğer vücut sıvıları kahverengi-turuncu renk alabilir. Bazen deri rengi kaybolabilir. Yumuşak kontakt lenslerde renk değişimi olabilir.</p> <p>Doktorunuzun, kullandığınız bütün ilaçları bilmesini sağlayın, çünkü bu ilaçla diğer ilaçların etkileşimi olabilir.</p> <p>Oral hormon bazlı doğum kontrol yöntemlerinden kaçının.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gözde ağrı, görmede değişiklik, ışığa hassaslaşma • Ateş, terleme, boğaz ağrısı • Eklemelerde ağrı ve şişlik • Deri ya da gözlerin sarı olması, idrarın sarı olması • Bulantı ve kusma • Beklenmedik yorgunluk, iştah kaybı
----------------------------	--

Rifapentin (RPT, P)	
Etki şekli	DNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. Bakterisidaldir. Rifampisin ile benzer etkilidir. Yarılanma süresi 15-18 saattir.
Farmasötik şekil	150 mg film kaplı tablet
Doz	4 aylık tüberküloz tedavisinde günlük 1200 mg. kullanılır. 3 ay, 12 doz RBT+İNH koruyucu tedavisinde bir seferde 900 mg RBT + 900 mg İNH birlikte verilir.
Uygulama şekli	Oral yolla kullanılır. Gıda ile alınması idealdir.
SSS geçişi	RPT'nin SSS'ye geçişi konusunda veri yoktur.
Çapraz direnç	Rifamisin grubu ilaçlar arası çapraz direnç tipiktir. Rifampisine dirençli suşların %29'si RBT'ye in vitro duyarlı kalır. Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir.
Gebelik/emzirme	Gebelik kategorisi C'dir (İnsanda yeterli çalışma yoktur. Potansiyel yararları daha fazla ise risk göze alınıp verilir).
Böbrek hastalığında	Farmakokinetiği böbrek hastalarında çalışılmamıştır.
Karaciğer hastalığında	Hafif ve orta şiddette KC bozukluğunda farmakokinetiği normal kişiler gibidir.

Yan etkileri	<p>Çok sayıda ilaçla etkileşimi vardır.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vücut sıvılarının turuncu kırmızı boyanması • Deride lezyonlar ve kaşıntı • Aşırı duyarlılık reaksiyonları • Hepatotoksisite • Hematolojik anormallikler
Kontrendikasyonları	Aşırı duyarlılık, karaciğer hastalığı, ilaç etkileşimleri
İlaç etkileşimleri	<p>(RİF'e benzerdir. Karaciğer enzim indüksiyonu ile ilaçların dozlarını düşürür.) Analjezik, antiaritmik, antikoagülan, antidiyabetik, antiepileptik, antifungal, antiviral, kortikosteroid, teofilin ve birçok ilaç.</p> <p>Diğer ilaçlarla birlikte RPT'nin dozunda değişiklik gerekmez. Birlikte kullanılan diğer ilaçların değerlendirilmesi gerekir.</p>
İzleme	<p>KC fonksiyon izlemi gerekir.</p> <p>Etkileşimi olan ilaçların konsantrasyon takibi önerilir.</p>
Hasta için öneriler	<p>İdrar, ter, balgam, gözyaşı ve sütte RPT kırmızımısi bir renklenme yapabilir. Kontakt lensler ve diş aparatları kalıcı olarak boyanabilir.</p> <p>Oral ya da diğer hormonal kontraseptifler etkilenebilir, alternatif kontraseptif yöntemler önerilir.</p> <p>Bulantı, kusma, gastrointestinal rahatsızlık varsa, RPT'li besin ile almak yararlı olabilir.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deride lezyonlar, kaşıntı • Ateş ve grip benzeri hastalık • Bulantı, kusma, karın ağrısı ya da iştah kaybı

Sikloserin (CYC) ve Terizidon (TRD)	
Etki şekli	İlaç, basilin hücre duvarındaki peptidoglikan katının oluşumunu engeller. Doza bağlı olarak bakterisidal ya da bakteriyostatik etkilidir. Yarılanma ömre 10 saattir. Böbrekten atılır.
Farmasötik şekil	250 mg kapsül şeklinde bulunur.
Doz	Günlük erişkin doz: 10-15 mg/kg. Maksimum doz: 1 gr. CYC toksisitesini sınırlamak için piridoksin (vitamin B6) kullanılır. Emilimini besinler orta derecede azaltır, aç karına alınması önerilir. Antiasit ve portakal suyu etkilemez.
Uygulama şekli	Oral yoldan kullanılır.
SSS geçişi	BOS'ta serumla benzer konsantrasyonlara ulaşır.
Çapraz direnç	Diğer ilaçlarla çapraz direnci yoktur.
Gebelik/emzirme kullanımı	Gebelikte kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmalarında toksisite saptanmamıştır. Teratojenite gösterilmemiştir.
Böbrek hastalığında	Hemodiyaliz hastalarında haftada 3 gün 500 mg ya da günlük 250 mg verilir. Serum konsantrasyonları ölçülmesi önerilir (<35 mcg/ml düzeyinde tutulması önerilir).
Karaciğer hastalığında	KC'ye dost bir ilaçtır. Hepatotoksisite ve sarılık raporlanmıştır.
Yan etkileri	Yaygın: konsantrasyon zorluğu, letarji, nöropati (%30) ve depresyon (%10). Sık: psikoz (%7,6) Ara sıra: nöbetler (%3), sarılık, intihar düşüncesi, deri sorunları Nörotoksik etkilerini günlük 100-200 mg pridoksin önleyebilir ve tedavi edebilir. Nadiren periferik nörit yapabilir.
Kontrendikasyonları	Var olan nörolojik ya da mental sorunlar varlığında, nöbetler varsa, depresyon, anksiyete, psikotik hastalık, kişilik bozukluğu, alkol ya da diğer madde kullanımı.
İlaç etkileşimleri	İNH ile birlikte kullanıldığında nörotoksisite riski artar.

İzleme	<p>Başlangıçta ve aylık depresyon durumu, Beck Depresyon İndeksi gibi bir araçla izlenmelidir.</p> <p>İlaç kan düzeyi izlenebiliyorsa 1-2 hafta tedavi süresinde zirve düzeyler ölçülür.</p> <p>DLM ve CYC birlikte verildiğinde, nöropsikiyatrik yan etkilerin izlenmesi önemlidir.</p>
Hasta için uyarılar	<p>Aşağıdaki durumlarda hasta sağlık çalışanına hemen bilgi vermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nöbetler;• Titreklik, konuşmada ya da düşünmede sorun olması, hafıza kaybı;• Depresyon ya da kendisine ya da başkalarına zarar verme düşüncesi;• Anksiyete, konfüzyon ya da kişilik değişiklikleri (örn. agresif davranış)

EK 5. CİDDİ ERKEN TİP REAKSİYONLARDA İLAÇ BAŞLAMA

Tablo 35'te erken tip reaksiyonlar için major ilaçlarla yeniden ilaç başlama protokolü (hızlı desensitizasyon) önerisi yer almaktadır (110).

Tablo 35. Erken Tip Reaksiyonlar İçin Major İlaçlarla Yeniden İlaç Başlama Protokolü (Hızlı Desensitizasyon) Önerisi

	İlaç	Saat	Dozu	mg
1.gün	İzoniazid	09.30	A solüsyonu ^a 1 ml	7,5
		10.00	A solüsyonu 2 ml	15
		10.30	A solüsyonu 3 ml	22,5
		11.00	1/8 tablet	37,5
		11.30	¼ tablet	75
		12.30	½ tablet	150
2.gün	İzoniazid	08.00	1 tablet	300
	Rifampisin	09.30	C solüsyonu ^c 1 ml	10
		10.00	C solüsyonu 2 ml	20
		10.30	C solüsyonu 5 ml	50
		11.00	B solüsyonu ^b 5 ml	100
		11.30	B solüsyonu 10 ml	200
		12.00	B solüsyonu 11 ml	220
3.gün	İzoniazid	08.00	1 tablet	300
	Rifampisin	08.00	2 kaps	600
	Pirazinamid	09.30	E solüsyonu ^e 2 ml	10
		10.00	E solüsyonu 4 ml	20
		10.30	E solüsyonu 8 ml	40
		11.00	E solüsyonu 16 ml	80
		11.30	D solüsyonu ^d 3 ml	150
		12.00	D solüsyonu 4 ml	200
		12.30	1 tablet	500
		13.30	2 tablet	1000

4.gün	İzoniazid	08.00	1 tablet	300	
	Rifampisin	08.00	2 kapsül	600	
	Pirazinamid	08.00	4 tablet	2000	
	Etambutol		09.30	G solüsyonu ^g 1 ml	5
			10.00	G solüsyonu 2 ml	10
			10.30	G solüsyonu 4 ml	20
			11.00	G solüsyonu 8 ml	40
			11.30	F solüsyonu ^f 2 ml	100
			12.00	F solüsyonu 4 ml	200
		12.30	1 tablet	500	
	13.00	1+1/4 tablet	625		
5.gün	İzoniazid	08.00	1 tablet	300	
	Rifampisin	08.00	2 kapsül	600	
	Pirazinamid	08.00	4 tablet	2000	
	Etambutol	08.00	3 tablet	1500	

- a Bir tablet (300mg) izoniazid ezilerek 40ml %0,09 NaCl ile karıştırılır ve 7,5 mg/ml'lik A solüsyonu hazırlanır.
- b Bir kapsül (600mg) rifampisinin içeriği 30ml %0,09 NaCl ile karıştırılarak 20 mg/ml'lik B solüsyonu hazırlanır.
- c B solüsyonundan 1/2'lik dilüsyon yapılarak 10mg/ml'lik C solüsyonu hazırlanır.
- d Bir tablet (500mg) pirazinamid 10ml %0,09 NaCl ile karıştırılır ve 50mg/ml'lik D solüsyonu hazırlanır.
- e D solüsyonundan 1/10'luk dilüsyon yapılarak 5mg/ml'lik Esolüsyonu hazırlanır.
- f Bir tablet (500mg) etambutol 10ml %0,09 NaCl ile karıştırılır ve 50mg/ml'lik F solüsyonu hazırlanır.
- g F solüsyonundan 1/10'luk dilüsyon yapılarak 5mg/ml'lik G solüsyonu hazırlanır.

EK 6. TÜBERKÜLOZUN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİ VE HASTALARA SOSYO-EKONOMİK DESTEK UYGULAMALARI

A. TÜBERKÜLOZUN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİ

TB'yi önlemede tıbbi teknolojilerin gelişmesi ve sağlık sistemlerinin daha güçlü olması yanında hastalığa yatkınlığı artıran unsurların ele alınması da önemlidir. TB hastalığına yatkınlığı artıran unsurlar, sosyal belirleyiciler ve risk faktörleri olarak adlandırılabilir (7, 254). Bu unsurları daha iyi anlamakla, TB'nin erken tanısı, kaliteli sağlık hizmeti sunumu, daha başarılı tedavi ve tedavi uyumu, koruyucu önlemlerin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Tüberkülozun sosyal belirleyicileri ve yapılması gerekenler Tablo 36'da sıralanmıştır:

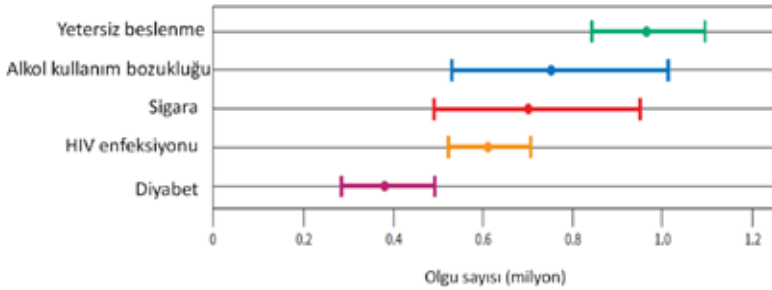
Tablo 36. TB'nin Sosyal Belirleyicileri ve Yapılması Gerekenler

TB'NİN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİ	YAPILMASI GEREKENLER
Yoksulluk	Yoksulluğu azaltmak
Yaşam koşulları	Yaşam koşullarını iyileştirmek (barınma, temiz hava, temiz su, atıkların temizlenmesi)
Sağlık hizmetine ulaşma	Sağlık hizmetine ulaşmayı sağlamak
Beslenme ve gıda güvenliği	Yeterli ve iyi beslenmeyi sağlamak
Eğitim ve sağlık okuryazarlığı	Sağlık bilgisini ve sağlık okuryazarlığını geliştirmek
Sosyal damgalanma, ayrımcılık	Damgalanmayı azaltmak, eşitsizlikler ve ayrımcılıklar ile mücadele
Cinsiyet eşitsizliği	Cinsiyet eşitsizliği ile mücadele
Irksal ve etnik eşitsizlikler	İrk ve etnik nedenli eşitsizliklerle mücadele
HIV ve ek enfeksiyonlar	HIV ve diğer enfeksiyonlarla mücadele
Madde kullanımı ve akıl sağlığı	Sağlık sisteminin bu konuları ele alması
Bulaşıcı olmayan hastalıklar (DM, sigara)	Bu hastalıklarla mücadele, sigara kullanımının önlenmesi
Yıkıcı sağlık harcamaları	Hastaların sosyal güvenceye sahip olmaları, TB ile ilgili çalışmaların ücretsiz olması
Çalışma ve iş koşulları	Hastaların iş sahibi olmaları, bulaştırıcılıkları sona erince işe dönmeleri
Göç ve yer değiştirme	Bu konu uluslararası boyutta çözem gerektiren ciddi bir sorundur.

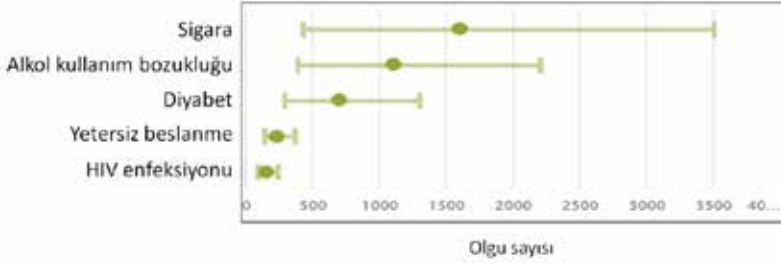
Hastanın ve ailesinin ekonomik ihtiyacı olması durumunda gerekli sosyal destekler sağlanır. **Hastanın TB nedeniyele harcamaları:**

- Hastanın çalışmaması, raporlu olması, işten çıkarılması gibi nedenlerle ekonomik kayıplar ortaya çıkar (dolaylı maliyetler).
- TB tanı ve tedavisi sırasında ortaya çıkan bazı tıbbi sorunlar için de harcama yapılabilir (tıbbi harcamalar).
- Tedavisinin belirli aralıklarla kontrolü için tedavi başlanan hastaneye gidip gelmesi, yolculuk ve konaklama için harcama yapılabilir (doğrudan tıp dışı harcamalar).

DSÖ, hastanın gelirin %20'sinin üzerinde TB nedeniyele harcama yapılmasını **"yıkıcı ekonomik kayıp"** olarak tanımlamaktadır. End TB (Tüberkülozu Bitirme) Stratejisinin üçüncü hedefi, TB nedeniyele yıkıcı ekonomik kayıpların %0 düzeyine indirilmesidir. DSÖ her yıl yayımladığı Dünya TB Raporlarında küresel olarak ve ülkeler için 5 önemli sosyal belirleyiciye yer vermektedir.2024 Raporunda; Dünyada 2023 yılına ait 5 önemli risk faktörüyle ilişkili TB olguları Şekil 16'da verilmiştir. Türkiye'deki 5 önemli risk faktörü ile ilgili hasta sayıları Şekil 17'de verilmiştir (7).



Şekil 16. 2023 Yılında Dünya Geneline Tüberküloz Olgularının En Önemli 5 Risk Faktörü ile İlişkili Tahmini Sayıları



Şekil 17. 2023 Yılında Türkiye’de Tüberküloz Olgularının En Önemli 5 Risk Faktörü ile İlişkili Tahmini Sayıları

Sürdürülebilir Gelişme Hedefleri Madde 3 için, İzlemede Kullanılan Seçilmiş 7 Gösterge:

- Zorunlu sağlık hizmetlerinin kapsamı;
- Cepten yapılan toplam sağlık harcamalarının yüzdesi;
- Kişi başına sağlık harcaması;
- HIV prevalansı;
- Sigara kullanma prevalansı;
- Diyabeti olanların prevalansı;
- Alkol kullanma bozukluğu olanların prevalansı.

Sürdürülebilir Gelişme Hedefleri 1, 2, 7, 8, 10, 11 için, İzlemede Kullanılan Seçilmiş Göstergeler:

- Uluslararası yoksulluk sınırının altında yaşayan nüfusun oranı;
- Sosyal koruma sistemleri tarafından kapsanan nüfusun oranı;
- Yetersiz beslenmenin prevalansı;
- Temiz yakıtlar ve teknolojiyi öncelikle kullanan nüfusun oranı;
- Kişi başına GSYH;
- Gelir eşitsizliği için Gini katsayısı;
- Kent nüfusunun gecekondualarda (bunlar dünyada daha kötü barınaklar) yaşayanlarının oranı.

B. HASTALARA SOSYO-EKONOMİK DESTEK UYGULAMALARI

Ülkemizde ekonomik olarak ihtiyacı olan TB hastalarına destek sağlanmaktadır. Onlarca yıldır verem savaşı dernekleri tarafından hastalara aynı yardımlar sağlanmakta; son yıllarda ise ÇİD-TB hastalarının kira ve diğer giderlerini karşılamaya yönelik destekler verilmektedir.

Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı arasında 12.12.2017 tarihinde bir protokol imzalanmıştır (5). Bu protokol çerçevesinde 2017 yılı sonu itibarıyla, ihtiyacı olan tüberküloz hastalarına nakdi sosyal yardım vermeye başlanmıştır TB hastalarına tedavi süresince ve tedavi bitiminden itibaren 6 ay daha sürecek aylık nakdi sosyal yardım verilmektedir.

İlgili Kılavuza göre başvuruyu, görevlendirilmiş/tanımlanmış UTS Sosyal Yardım Modülü kullanıcı yetkisi olan sağlık çalışanı, elektronik sistem üzerinden yapar. Başvuru hastanın ikamet ettiği ilçenin “Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakfı’na” yapılır. Bu vakıf talepleri değerlendirir ve karara bağlar. Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı doğrudan kişinin hesabına nakdi yardımı aktarır. Sağlık Bakanlığı’nın “Tüberküloz Hastalarına Yönelik Şartlı ve Düzenli Nakdi Sosyal Yardım Kılavuzu” bu konuda ayrıntılı bilgileri içerir (255).

Bu uygulamada, hastaların ilaçlarını düzenli, gözetimli içmeleri gereklidir. TB kontrolü açısından hayati önemi olan bu uygulama, ülkemizde önemli bir soruna yanıt oluşturmuştur. Bu uygulama, DSÖ tarafından iyi uygulama örneği kabul edilmiştir.

**AİLE VE SOSYAL POLİTİKALAR BAKANLIĞI İLE SAĞLIK BAKANLIĞI
ARASINDA PSİKO-SOSYAL VE MALİ KAYIP YAŞAYAN HASTALARA YÖNELİK
ŞARTLI, DÜZENLİ NAKDI SOSYAL YARDIM YAPILMASI İLE SOSYAL DESTEK
HİZMETLERİ VERİLMESİ PROJESİ İŞ VE İŞLEMLERİNE İLİŞKİN İŞ BİRLİĞİ
PROTOKOLÜ – 2017**

Amaç

MADDE 1- İşbu Protokolün amacı psiko-sosyal ve mali kayıp yaşayan hastalara yönelik şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ve sosyal destek hizmetleri verilmesi kapsamında Sağlık Bakanlığı ile Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının iş birliğine ilişkin iş ve işlemleri belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 - İşbu Protokol Sağlık Bakanlığı ile Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının birlikte yürüteceği psiko-sosyal ve mali kayıp yaşayan hastalara ilişkin şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardımı ve sosyal destek hizmetlerini kapsar.

Dayanak

MADDE 3 - İşbu Protokol 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 2'nci, 39 uncu ve 40 inci maddesi ile 633 sayılı Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 2'nci maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinde yer alan hükümlere dayanılarak hazırlanmıştır.

Kısaltmalar

MADDE 4 - İşbu Protokolde geçen;

- a) AKS: Adres Kayıt Sistemini,
- b) ASPB: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığını,
- c) BSYBS: Bütünleşik Sosyal Yardım Bilgi Sistemini,
- d) HSGM: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünü,
- e) HIV: Human Immunodeficiency Virusu,
- f) IM: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı İl Müdürlüklerini,
- g) SB: Sağlık Bakanlığını,
- h) SSPE: Subacute Sclerosing Panencephalitis Hastalığını,
- i) SYDTF: Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışmayı Teşvik Fonunu,

- j) SYDV: Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakıflarını,
k) SHGM: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünü,
l) SBSGM: Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğünü, ifade eder.

Tarafların Yükümlülükleri

MADDE 5 - (1) İşbu Protokol kapsamında Sağlık Bakanlığı;

- Mevzuatında yer alan görev, yetki ve sorumluluklar çerçevesinde hedef kitledeki hastaların tespiti ve düzenli takibi,
- Protokol kapsamındaki hastalıkların rapora bağlanması veya kayıt altına alınması, hasta ve hastalığa ilişkin gerekli bilgilerin elektronik ortamda ASPB ile paylaşılması ve bu bilgilerin güncellenmesi,
- Gerekli yazılımların (SBSGM ve HSGM ile) geliştirilmesinin sağlanması,
- Bu Protokol ile şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ile psiko-sosyal destek hizmeti verilmesi kararlaştırılan;

1. Tüberküloz,

2. SSPE,

3. Belirli tıbbi ve sosyal kriterleri sağlayan HIV enfeksiyonu,

4. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan ve evde bakıma muhtaç hale gelen kanser,

5. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan nörolojik veya atrofik muskoler,

6. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan endokrin ve metabolik,

7. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan nadir,

8. Yardım yapılması konusunda mutabakata varılan diğer riskli hastalıklara ilişkin tıbbi kriterlerin belirlenerek hastaların düzenli bir şekilde takip edilmesi,

- Şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ve psiko-sosyal destek hizmetleri verilmesi önerilen hastaların, AKS'de kayıtlı olduğu yerleşim yerinin bulunduğu mahaldeki SYDV'ye yönlendirilmesi,
- Sosyal yardım yapılan hastalıklarda; hastalığın seyri, hasta üzerinde oluşan psikolojik ve fizyolojik etki, hastanın toplumsal uyum sorunu vb. belirgin özelliklerine ilişkin olarak ASPB'nin bu amaçla görevlendirdiği personelin bilgilendirilmesi, ile yükümlüdür.

(2) İşbu Protokol kapsamında Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı;

- Mevzuatında yer alan görev, yetki ve sorumluluklar çerçevesinde

şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardımın; değerlendirilmesi, bağlanması, ödenmesi, devamı, durdurulması ve kesilmesiyle ilgili iş ve işlemlerin yürütülmesi,

- SB'den işbu Protokol kapsamında gelen bilgileri değerlendirmek üzere bilişim sistemi hazırlanması,
- Bu Protokol kapsamında şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ile psiko-sosyal destek hizmeti verilmesi öngörülen hastalara yapılacak şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım tutan ve psiko-sosyal destek hizmetleri kriterlerinin belirlenmesi,
- Yardım yapılan hastaların ödeme bilgilerinin SB ile elektronik ortamda paylaşılması,
- İhtiyaç duyulan hastalara psiko-sosyal destek hizmeti verilmesi, ile yükümlüdür.

Yardım Müracaatı ve Değerlendirme

MADDE 6-Bu Protokol kapsamında yapılacak şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardımdan yararlanmak için hastanın AKS'de kayıtlı yerleşim yerinin bulunduğu mahaldeki SYDV'ye müracaatı esastır. Yardım müracaatları gerekli durumlarda SB ile iş birliği içinde SYDV'lerin Mütevelli Heyetince karara bağlanır.

Psiko-Sosyal Destek Hizmeti ve Değerlendirilmesi

MADDE 7-Psiko-sosyal destek hizmetleri kapsamında SB tarafından destek verilmesi uygun görülerek IM'ye sevk edilen dosyalar IM tarafından değerlendirilerek mevzuatı çerçevesinde kişiye verilecek hizmetler belirlenir.

Yürütme, Protokol Süresi, Değişiklik ve Fesih

MADDE 8-(1) İşbu Protokolü SB ile ASPB iş birliği halinde yürütür. Bu Protokolün uygulaması süre ile sınırlandırılmamıştır.

(2) Protokolün kapsamının genişletilmesi, daraltılması veya herhangi bir nedenden dolayı meydana gelebilecek değişikliklerin Protokole yansıtılabilmesi amacı ile tarafların karşılıklı olarak anlaşmaları suretiyle Protokolde değişiklik yapılabileceği gibi ek Protokoller yapılarak da bu değişiklikler belirlenebilir.

(3) Taraflardan birinin en az 1 (bir) ay öncesinden diğer tarafa gerekçelerini de içerecek şekilde yazılı olarak bildirmesi suretiyle veya taraflarca

sağlanacak yazılı bir mutabakat sağlanması durumunda Protokol sona erer.

(4) Bu Protokol, mevzuat değişiklikleri veya idari düzenlemeler nedeniyle uygulanamayacak olursa kendiliğinden feshedilmiş sayılacaktır. Bu durum karşı tarafa yazılı olarak bildirilir ve bildirim tarihinden 1 (bir) ay sonra bilgi akışı durdurulur.

(5) Her iki bakanlık kişisel verilerin/sağlık verilerinin korunması için mevzuatın gerektirdiği tedbirler alır.

Yürürlük

MADDE 9-(1) Bu Protokol imzalandığı tarihte yürürlüğe girer.

(2) Bu Protokol, toplam 3 (üç) sayfa ve toplam 9 (dokuz) maddeden ibaret olup, 12/12/2017 tarihinde 2 (iki) nüsha olarak imzalanarak yürürlüğe girer. İmzalı nüshalardan bir tanesi SB'de ikincisi ASPB'de muhafaza edilir.

12/12/2017

Dr. Fatma Betül SAYAN KAYA
Aile ve Sosyal Politikalar Bakanı

12/12/2017

Dr. Ahmet DEMİRCAN
Sağlık Bakanı

EK 7. TB KONTROLÜ İLE İLGİLİ MEVZUAT

TÜRKİYE CUMHURİYETİ ANAYASASI

Kanun Numarası	: 2709
Kabul Tarihi	: 18/10/1982
Yayımlandığı Resmî Gazete	: Tarih : 9/11/1982 Sayı : 17863 (Mükerrer)
Yayımlandığı Düstur	: Tertip : 5 Cilt : 22 Sayfa : 3

III. Kişi hürriyeti ve güvenliği

Madde 19 – Herkes, kişi hürriyeti ve güvenliğine sahiptir.

Şekil ve şartları kanunda gösterilen:

Mahkemelerce verilmiş hürriyeti kısıtlayıcı cezaların ve güvenlik tedbirlerinin yerine getirilmesi; bir mahkeme kararının veya kanunda öngörülen bir yükümlülüğün gereği olarak ilgilinin yakalanması veya tutuklanması; bir küçüğün gözetim altında ıslahı veya yetkili merci önüne çıkarılması için verilen bir kararın yerine getirilmesi; toplum için tehlike teşkil eden bir akıl hastası, uyuşturucu madde veya alkol tutkunu, bir serseri veya hastalık yayabilecek bir kişinin bir müessesede tedavi, eğitim veya ıslahı için kanunda belirtilen esaslara uygun olarak alınan tedbirin yerine getirilmesi; usulüne aykırı şekilde ülkeye girmek isteyen veya giren, ya da hakkında sınır dışı etme yahut geri verme kararı verilen bir kişinin yakalanması veya tutuklanması; halleri dışında kimse hürriyetinden yoksun bırakılamaz.

UMUMİ HIFZISSIHA KANUNU

Kanun Numarası :1593
Kabul Tarihi : 24/4/1930
Yayımlandığı R. Gazete : 6/5/1930 Sayı : 1489
Yayımlandığı Düstur :Tertip : 3 Cilt : 11 Sayfa : 143

ALTINCI FASIL

ALTINCI BÖLÜM

Veremle mücadele

Madde 113 - Akciğer ve hañçere vereminin her sari şeklinde musap olanlarla veremin herhangi seriri şekline musap olarak vefat edenlerin isim ve adresleriyle ihbarı mecburidir.Musaplar sekiz gün ve vefatlar yirmi dört saat zarfında hastalığı veya ölümü tesbit eden her tabip tarafından en yakın sıhhiye dairesine şifahen veya tahriren ihbar edilir.

Madde 113 - Akciğer ve larenks vereminin her bulaşıcı şekline yakalananlarla veremin herhangi bir klinik şekline tutulmuş olarak ölenlerin isim ve adresleri ile ihbarı zorunludur. Hastalığa yakalananlar, sekiz gün ve ölenler yirmidört saat içinde hastalığı ya da ölümü teşhis ve tesbit eden her tabip tarafından en yakın sağlık kurumuna sözlü ya da yazılı olarak bildirilir.

Madde 114 - Veremli hastanın ikametgah değıştirmesi halinde nakilden haberdar olan tabip derakap keyfiyeti ve nakledilecek mahalli evvelce hastayı haber verdiğı sıhhiye dairesine ihbara mecburdur.

Madde 114 - Veremli hastanın oturduğı yeri değıştirmesi halinde nakilden haberi olan tabip hemen durumu ve nakledilecek yeri evvelce hastayı haber verdiğı sağlık kurumuna bildirmeye mecburdur.

Madde 115 -Hastanelerde,doğum evlerinde, hapisanelerde, sair resmi veya hususi müessesatı sıhhiye ve hayriyedeki bütün veremli hastalarla buralarda vukua gelen verem vefiyatı yirmi dört saat zarfında o müessesenin müdürü tarafından ihbar edilir. Askeri kитаat ve teşkilatta tedavi edilen veya vefat eden veremliler buralardaki askeri tabipler tarafından ve mensup oldukları kumandanlıklar vasitisiyle alakadar sıhhat makamlarına ihbar olunur.

Madde 115 - Hastanelerde,doğum evlerinde, hapisanelerde, diğer resmi veya özel sağlık ve yardım kuruluşlarındaki bütün veremli hastalarla buralarda meydana gelen verem ölümleri yirmi dört saat içinde o kurumun müdürü tarafından bildirilir. Askeri birlikler ve kuruluşlarda tedavi edilen veya ölen veremliler buralardaki askeri tabipler tarafından ve bağlı oldukları komutanlıklar aracılığıyla ilgili sağlık makamlarına bildirilir.

Madde 116 - Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletince küşat edilen verem dispanserlerinin mevcut olduğu mahallerde verem musaplarının doğrudan doğruya dispanser tababetine ihbar edilmesi vekaletçe neşrü ilan edilir.

Madde 116 - Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nca açılan verem dispanserlerinin bulunduğu yerlerde vereme yakalananlarını doğrudan doğruya dispanser tabipliğine bildirilmesi bakanlıkça yayımlanıp ilan edilir.

Madde 117 - Resmi bakteriyoloji laboratuvarları veremlilere ait olup tabipler tarafından gönderilen maddeleri meccanen muayene ve neticesini gönderen tabiplere iş'ar ederler.

Madde 117 - Resmi bakteriyoloji laboratuvarları veremlilere ait olup tabipler tarafından gönderilen maddeleri ücretsiz muayene ederler ve sonucunu gönderen tabiplere yazılı bildirirler.

Madde 118 -Hükümet veya belediye tabiplerinin veya tabibi müdavilerinin talebi üzerine veremlilerin ikametgahları ve eşyaları meccanen tathir ve tephir olunur.

Madde 118 - Hükümet veya belediye tabiplerinin ya da hastaya bakan hekimlerin talebi üzerine veremlilerin ikametgahları ve eşyaları ücretsiz temizlenir ve dezenfekte edilir.

Madde 119 - Sari şekilde verem hastalığına musap olduğu tebeyyün eden ve etrafında bulunan kimseleri intana duçar edeceğinden şüphe olunan hastaları hastane veya sair bir müessesede tecrit veya tedaviye veya meslek ve sanatları dolayısıyla küçük çocukları verem intanına duçar edecekleri tahakkuk edenleri meslek ve sanatlarını icradan men'e Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti salahiyettardır.

Madde 119 - Bulaşıcı şekilde verem hastalığına yakalandığı kesinleşen ve etrafında bulunan kimseleri enfekte edeceğinden şüphe olunan hastaları hastane ya da diğer bir kurumda tecrit veya tedaviye ya da meslek ve

sanatları dolayısıyla küçük çocukları verem basiliyle enfekte edecekleri kesinleşenlerin meslek ve sanatlarını yürütmelerini yasaklamaya Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yetkilidir.

Madde 120 - Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaleti fennen lüzum göreceği eşhasa veremden vikayeye matuf tedbirleri tatbika mezundur.

Madde 120 - Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, bilimsel olarak lüzum göreceği kişilere, veremden korumaya yönelik tedbirleri uygulamaya yetkilidir.

Madde 121 - Veremle mücadele cemiyetlerine ait müesseselerle bu cemiyetler tarafından tatbik edilen mücadele tedbirleri Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletinin murakabesine tabidir.

Madde 121 - Veremle mücadele cemiyetlerine ait kurumlarla bu kuruluşlar tarafından uygulanan mücadele tedbirleri Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca denetlenir.

YEDİNCİ FASIL

YEDİNCİ BÖLÜM

Geçen fasıllar arasında müşterek hükümler

Geçen bölümler arasında ortak hükümler

Madde 122 - Evlenecek erkek ve kadınlar evlenmeden evvel tıbbi muayeneye tabidir. Bu muayenenin sureti icrası ve teferrüatı hakkında Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletince bir nizamname neşrolunur.

Madde 122 - Evlenecek erkek ve kadınlar evlenmeden evvel tıbbi muayeneye tabidir. Bu muayenenin yapıma şekli ve ayrıntıları hakkında Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca bir tüzük yayımlanır.

Madde 124 - İlerlemiş sari vereme musap olanların nikahı altı ay tehir olunur. Bu müddet zarfında salah eseri görülmezse bu müddet altı ay daha temdit edilir. Bu müddet hitamında alakadar tabipler her iki tarafa bu hastalığın tehlikesini ve evlenmenin mazarratını bildirmeye mecburdur.

Madde 124 - İlerlemiş bulaşıcı vereme yakalanmış olanların nikahı altı ay ertelenir. Bu süre içinde düzelme belirtisi görülmezse bu süre altı ay daha uzatılır. Bu sürenin bitiminde ilgili tabipler her iki tarafa bu hastalığın tehlikesini ve evlenmenin zararlarını bildirmeye mecburdur.

Madde 125 - Süt annelik yapacak kadınlar zührevi hastalıklarla sari vereme ve cüzzama musap olmadıklarını müspit tabip raporları alırlar. Raporlar her altı ayda bir tecdit olunur. Bu raporu olmayan kadınların süt annelik etmesi ve rapor talep etmeden herhangi bir kadının süt anneliğe kabul edilmesi memnudur. Resmi tabipler süt annelik edecek kadınları meccanen muayene ve raporlarını ita ederler.

Madde 125 - Süt annelik yapacak kadınlar zührevi hastalıklarla bulaşıcı vereme ve cüzzama yakalanmadıklarını bildiren tabip raporları alırlar. Raporlar her altı ayda bir yenilenir. Bu raporu olmayan kadınların süt annelik yapması ve rapor talep etmeden herhangi bir kadının süt anneliğe kabul edilmesi yasaktır. Resmi tabipler süt annelik yapacak kadınları ücretsiz muayene eder ve raporlarını verirler.

Madde 126 - Yenilecek ve içilecek şeyler satan veya veren veyahut taharet ve nezafete mütaallik sanatlar ifa edenler her üç ayda bir kendilerini

muayene ettirerek bir sıhhi rapor almağa mecburdurlar. Bunlardan devrei sirayette frengi ve sari verem ve cüzzama müptela olanlarla halkın istikrah ve nefretini mucip bir deri hastalığına duçar olanlar sanatlarını icradan menolunurlar.

Madde 126 - Yenilecek ve içilecek şeyler satan ya da veren ya da temizlik ve güzellikle ilgili sanatlar yapanlar her üç ayda bir kendilerini muayene ettirerek bir sağlık raporu almağa mecburdurlar. Bunlardan bulaşıcı dönemde frengi ve bulaşıcı verem ve cüzzama tutulmuş olanlarla halkın tiksinişini ve nefretini gerektiren bir deri hastalığına yakalananların sanatlarını yürütmeleri yasaklanır.

Madde 127 - 126 ncı maddede zikrolunan sıhhi muayene meccanen belediye tabipleri tarafından yapılır. Belediye tabipleri bulunmayan yerlerde bu vazife hükümet tabipleri tarafından icra olunur. Mahalli belediyelerince hangi meslek ve sanat erbabının muayeneye tabi olduğu 266 ncı maddede zikredilen nizamnameye dercolunur.

Madde 127 - 126 ncı maddede sözü edilen muayene ücretsiz olarak belediye tabipleri tarafından yapılır. Belediye tabipleri bulunmayan yerlerde bu görev hükümet tabipleri tarafından yürütülür. Yerel belediyelerince hangi meslek ve sanat sahiplerinin muayene zorunda olduğu 266 ncı maddede sözü edilen tüzükte belirtilir.

ON DÖRDÜNCÜ BAP

ON DÖRDÜNCÜ KONU

Ceza hükümleri

Madde 282 – (Değişik: 23/1/2008-5728/48 md.) Bu Kanunda yazılı olan yasaklara aykırı hareket edenler veya zorunluluklara uymayanlara, fiilleri ayrıca suç oluşturmadığı takdirde, ikiyüzlü Türk Lirasından bin Türk Lirasına kadar idarî para cezası verilir.

Madde 283 – (Değişik: 23/1/2008-5728/49 md.) Bu Kanunda yazılı belediye vazifelerine taallük edip 266 ncı maddede gösterilen sıhhi zabita nizamnamesinde mezkur memnuiyetlere muhalif hareket edenlerle mecburiyetlere riayet etmeyenler, 15/5/1930 tarihli ve 1608 sayılı Kanunla değişik 16/4/1924 tarihli ve 486 sayılı Kanun mucibince cezalandırılır.

Madde 284 – 66 ve 67 inci maddelerde zikredildiği üzere sari hastalıklar hakkında tetkikatta bulunmağa salahiyyettar memurlara muhalefet eden kimseler Türk Ceza Kanununun 195 inci maddesi mucibince cezalandırılır.⁽¹⁾

⁽¹⁾ 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu MADDE 195 Bulaşıcı hastalıklara ilişkin tedbirlere aykırı davranma:

«Bulaşıcı hastalıklardan birine yakalanmış veya bu hastalıklardan ölmüş kimsenin bulunduğu yerin karantina altına alınmasına dair yetkili makamlarca alınan tedbirlere uymayan kişi, iki aydan bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.»

TÜRK MEDENİ KANUNU

Kanun Numarası	: 4721
Kabul Tarihi	: 22/11/2001
Yayımlandığı Resmî Gazete	: Tarihi : 8/12/2001 Sayı : 24607
Yayımlandığı Düstur	: Tertip : 5 Cilt : 41

ALTINCI AYIRIM

KORUMA AMACIYLA ÖZGÜRLÜĞÜN KISITLANMASI

A. Koşulları

Madde 432- Akıl hastalığı, akıl zayıflığı, alkol veya uyuşturucu Madde bağımlılığı, ağır tehlike arzeden bulaşıcı hastalık veya serserilik sebeplerinden biriyle toplum için tehlike oluşturan her ergin kişi, kişisel korunmasının başka şekilde sağlanamaması hâlinde, tedavisi, eğitimi veya ıslahı için elverişli bir kuruma yerleştirilir veya alıkonulabilir. Görevlerini yaparlarken bu sebeplerden birinin varlığını öğrenen kamu görevlileri, bu durumu hemen yetkili vesayet makamına bildirmek zorundadırlar.

Bu konuda kişinin çevresine getirdiği külfet de göz önünde tutulur.

İlgili kişi durumu elverir elvermez kurumdan çıkarılır.

B. Yetki

Madde 433- Yerleştirme veya alıkoymaya karar verme yetkisi, ilgilinin yerleşim yeri veya gecikmesinde sakınca bulunan hâllerde bulunduğu yer vesayet makamına aittir.

Yerleştirme veya alıkoymaya karar veren vesayet makamı, kurumdan çıkarmaya da yetkilidir.

C. Bildirim yükümlülüğü

Madde 434- Kısıtlı bir kişi bir kuruma yerleştirildiği veya alıkonulduğu ya da ergin bir kişi hakkında vesayete ilişkin diğer önlemlerin alınmasına gerek görüldüğü takdirde, kişinin bulunduğu yer vesayet makamı veya özel kanunlarda öngörülen ilgililer, durumu yerleşim yeri vesayet makamına bildirmekle yükümlüdürler.

VEREM SAVAŞI HAKKINDA KANUN

Kanun Numarası	: 5368
Kabul Tarihi	: 11/4/1949
Yayımlandığı R. Gazete	: Tarih : 15/4/1949 Sayı : 7183
Yayımlandığı Düstur	: Tertip: 3 Cilt : 30 Sayfa : 921

Madde 1 – Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca gerekli görülecek yerlerde verem savaş teşkilatı kurulur. Bakanlık bu maksatla gerekli verem sanatoryumlarını, hastanelerini, prevantoryumlarını ve dispanserlerini veya bu bölgelerde mevcut hastanelere ek olarak verem pavyonlarını yaptırmak kiralamak, kamulaştırmak veya satın almak suretiyle tesis ve teçhiz ederek faaliyete geçirir ve bunlar için her türlü taşıt araçlarıyla seyyar ve sabit röntgen cihazlarını satın alır.

Madde 2 – Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, özel idareler, belediyeler ve verem savaş derneklerince kurulmuş verem sanatoryum, prevantoryum, hastane ve dispanserlerine faaliyetlerinin devamı için, gerekli gördüğü hususlarda, her çeşit para ve aynı yardımı yapmaya ve bu kurumlarda, kanunlarla kazanılmış memurluk ve özlük hakları saklı kalmak kaydıyla, Bakanlık kuruluşundan tabip ve hemşire, eczacı ve laborant çalıştırmaya, özel ve tüzelkişiliklere ilişkin sağlık kurumlarında veremli hastaları, ücreti Bakanlık verem ödeneğinden ödenmek üzere, tedavi ettirmeye yetkilidir.

Madde 3 – Veremle savaş genel giderleri için lüzumlu ödenek her yıl Bütçe Kanununa bağlı (A) işaretli cetvellerin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısımlarında açılacak özel bölümden ödenir.

Madde 4 – (Mülga: 17/6/1957- 7020/6 md.)

Madde 5 – Bu kanuna bağlı (1) ve (2) sayılı cetvellerde yazılı kadrolar, 11/2/1946 tarihli ve 4862 sayılı kanuna bağlı (1) ve (2) sayılı cetvellere eklenmiştir.

Geçici Madde 1 – 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (A) işaretli cetvelin, bağlı (3) sayılı cetvelde gösterilen tertiplerine (323 894) lira ek ödenek verilmiştir.

Geçici Madde 2 – 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (A) işaretli cetvelin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısmında (Verem savaşı genel giderleri) adıyla yeniden açılan 698/A bölümüne (3 000 000) lira olağanüstü ödenek konulmuştur. Bu ödenekten gerekli görülecek miktarları, aynı cetvelin

Maliye ve Bayındırlık Bakanlıkları kısımlarındaki ilgili bölüm ve maddelere aktarmaya Maliye Bakanı yetkilidir.

Geçici Madde 3 – Bu kanuna bağlı (4) sayılı cetvelde yazılı kadrolar 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (D) işaretli cetvelin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısmına eklenmiştir.

Geçici Madde 4 – 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (R) işaretli cetvelin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısmındaki 699 uncu (Hastaneler, Sağlık ve Sosyal Yardım Kurumları) bölümüne ilişkin formül, bu kanunun ikinci geçici maddesiyle yeniden açılan 698/A (Verem savaşı genel giderleri) bölümü için de uygulanır.

Bu kanun gereğince 1949 yılı içinde satın alınacak bağlı (5) sayılı cetvelde gösterilmiş olan taşıtlar aynı yıl Maliye Bakanlığı bütçesinin 469 uncu bölümüne ait (R) cetvelindeki formülün 9 uncu (Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı) maddesine eklenmiştir.

Madde 6 – Bu kanun yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 7 – Bu kanunu Maliye, Bayındırlık ve Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanları yürütür.

HUSUSİ HASTANELER KANUNU

Kanun Numarası	: 2219
Kabul Tarihi	: 24/5/1933
Yayımlandığı R. Gazete	: Tarih : 5/6/1933 Sayı : 2419
Yayımlandığı Düstur	: Tertip : 3 Cilt : 14 Sayfa : 275

İKİNCİ FASIL

Hususi hastanelerin teşkilatı

Madde 11 – Munhasıran emrazı akliye malûllerinin muhafaza ve tedavisine veya çocuk hastalara veyahut doğum yardımlarına mahsus hususi hastanelerin müdürü mesulleri bunların her birine ait tababet şubelerinde, verem sanatoryumlarının müdürü mesulleri de emrazı dahiliyede birinci sınıf mütehasıs tabip olurlar.

Madde 16 – Her hususi hastanede yatak sayısına uygun şekilde seririyat laboratuvarı ve arıtma etüvü, verem sanatoryumlarında her türlü teşhis yapılacak kuvvette bir röntgen cihazı, cerrahi ve doğum ameliyelerini yapan hastanelerde muntazam ameliyathaneler bulunur. Bu tesisat bulunmayan hastaneler hasta alamazlar. Verem sanatoryumları, doğum evleri ve bulaşıcı hastalıklar kabul edenlerden başka hususi hastanelerde, yatak sayısı yirmi beşten noksan olduğu ve yakınında şehre ait temizleme istasyonu bulunduğu halde, arıtma etüvleri bulundurmamak mecburi değildir.

ÜÇÜNCÜ FASIL

Hususi hastanelerin vazifeleri

Madde 26 – Hususi hastanelerde para ile yatan hastalardan sınıflarına göre alınacak gündelik ücrette; ikamet, iâşe ve hastalığın icaplarına göre yapılması lazım gelen bütün bakım ve hastanede yapılan basit laboratuvar muayeneleri ve 12'nci maddede yazılı hastanenin muvazzaf mütehasıs hekimleri ücretleri dahildir. Ancak cerrahi ameliyeler ile hastanın istemesile dışarıdan çağrılacak hekimin muayene ve tedavi paralarıyla ilaç ve pansumanlarına sarfolunan malzeme ve röntgen muayenelerinin paraları hastalar tarafından ayrıca ödenir.

Fakat verem sanatoryumlarında röntgen muayenesi için hiç bir ücret alınmaz.

YABANCILAR VE ULUSLARARASI KORUMA KANUNU

Kanun Numarası : 6458
Kabul Tarihi : 4/4/2013
Yayımlandığı R.Gazete : Tarih : 11/4/2013 Sayı : 28615
Yayımlandığı Düstur : Tertip: 5 Cilt: 53

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Sınır Dışı Etme

Sınır dışı etme kararı alınacaklar

MADDE 54 – (1) Aşağıda sayılan yabancılar hakkında sınır dışı etme kararı alınır:

- a) 5237 sayılı Kanununun 59 uncu maddesi kapsamında sınır dışı edilmesi gerektiği değerlendirilenler
- b) Terör örgütü yöneticisi, üyesi, destekleyicisi veya çıkar amaçlı suç örgütü yöneticisi, üyesi veya destekleyicisi olanlar
- c) Türkiye'ye giriş, vize ve ikamet izinleri için yapılan işlemlerde gerçek dışı bilgi ve sahte belge kullananlar
- ç) Türkiye'de bulunduğu süre zarfında geçimini meşru olmayan yollardan sağlayanlar
- d) Kamu düzeni veya kamu güvenliği ya da kamu sağlığı açısından tehdit oluşturanlar
- e) Vize veya vize muafiyeti süresini on günden fazla aşanlar veya vizesi iptal edilenler
- f) İkamet izinleri iptal edilenler
- g) İkamet izni bulunup da süresinin sona ermesinden itibaren kabul edilebilir gerekçesi olmadan ikamet izni süresini on günden fazla ihlal edenler
- ğ) Çalışma izni olmadan çalıştığı tespit edilenler
- h) Türkiye'ye yasal giriş veya Türkiye'den yasal çıkış hükümlerini ihlal edenler ya da bu hükümleri ihlale teşebbüs edenler
- ı) Hakkında Türkiye'ye giriş yasağı bulunmasına rağmen Türkiye'ye geldiği tespit edilenler

i) Uluslararası koruma başvurusu reddedilen, uluslararası korumadan hariçte tutulan, başvurusu kabul edilemez olarak değerlendirilen, başvurusunu geri çeken, başvurusu geri çekilmiş sayılan, uluslararası koruma statüleri sona eren veya iptal edilenlerden haklarında verilen son karardan sonra bu Kanunun diğer hükümlerine göre Türkiye’de kalma hakkı bulunmayanlar

j) İkamet izni uzatma başvuruları reddedilenlerden, on gün içinde Türkiye’den çıkış yapmayanlar

k) (Ek: 3/10/2016-KHK-676/36 md. ; Aynen kabul: 1/2/2018-7070/31 md.) Uluslararası kurum ve kuruluşlar tarafından tanımlanan terör örgütleriyle ilişkili olduğu değerlendirilenler.

(2) (Değişik: 3/10/2016-KHK-676/36 md.; Aynen kabul: 1/2/2018-7070/31 md.) Bu maddenin birinci fıkrasının (b), (d) ve (k) bentleri kapsamında oldukları değerlendirilen uluslararası koruma başvuru sahibi veya uluslararası koruma statüsü sahibi kişiler hakkında uluslararası koruma işlemlerinin her aşamasında sınır dışı etme kararı alınabilir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Geçici Koruma ve Uluslararası Korumaya İlişkin Diğer Hükümler

Geçici koruma

MADDE 91 – (1) Ülkesinden ayrılmaya zorlanmış, ayrıldığı ülkeye geri dönemeyen, acil ve geçici koruma bulmak amacıyla kitlesel olarak sınırlarımıza gelen veya sınırlarımızı geçen yabancılara geçici koruma sağlanabilir.

(2) Bu kişilerin Türkiye’ye kabulü, Türkiye’de kalışı, hak ve yükümlülükleri, Türkiye’den çıkışlarında yapılacak işlemler, kitlesel hareketlere karşı alınacak tedbirlerle ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşlar arasındaki iş birliği ve koordinasyon, merkez ve taşrada görev alacak kurum ve kuruluşların görev ve yetkilerinin belirlenmesi, Cumhurbaşkanı (1) tarafından çıkarılacak yönetmelikle düzenlenir.

BAKANLAR KURULU KARARLARI

Karar Sayısı: 2003/6565

Bakanlar Kurulu Kararı

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanununun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Sağlık Bakanlığınının 11/8/2003 tarihli ve 15706 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanununun 1 inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'nca 5/12/2003 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki

Karar

Madde 1- 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşığdaki madde 22 nci madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir. "Madde 22 Türk Ceza Kanunu'nun 201/b maddesine göre insan ticareti mağduru olduğu tespit edilen ve sağlık hizmetleri giderlerini karşılayacak durumda olmayan yabancı uyruklu hastalar, resmi sağlık kurum ve kuruluşlarınca sunulan sağlık hizmetlerinden yararlanmada 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanununun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muafıdır." Madde 2- Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 3- Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

Karar Sayısı: 2006/9970

Bakanlar Kurulu Kararı

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanununun[1] 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Sağlık Bakanlığınının 23/12/2005 tarihli ve 1298 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanununun 1 inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'nca 23/1/2006 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki**Karar**

Madde 1 - 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşağıdaki madde 34 üncü madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir.

“Madde 34 - Herhangi bir sosyal güvencesi olmayan verem hastaları ile temaslıları; birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurum ve kuruluşları tarafından verilecek veremle ilgili tanı, tedavi, takip ve koruma hizmetlerinden yararlanmada, 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaftır.”

Madde 2 - Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 3 - Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

Karar Sayısı: 2007/12436

Bakanlar Kurulu Kararı

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Milli Savunma Bakanlığının 22/6/2007 tarihli ve 654 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanunun 1 inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'nca 9/7/2007 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki

Karar

MADDE 1 - 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşağıdaki madde 37 nci madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir.

“MADDE 37 - 1111 sayılı Askerlik Kanununa tabi yükümlüler, son yoklama ve askere sevkleri sırasında, resmi sağlık kuruluşlarınca verilen sağlık ve verem savaş muayene hizmetlerinden yararlanmada, 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaftır.”

MADDE 2 - Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

MADDE 3- Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

Karar Sayısı: 2010/725**Bakanlar Kurulu Kararı**

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanununun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Sağlık Bakanlığının 18/6/2010 tarihli ve 2179 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanununun 1 inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'nca 12/7/2010 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki**Karar**

MADDE 1 - 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşığıdaki madde 45 inci madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir.

“Madde 45 - Veremli hasta ve temaslıları; herhangi bir sosyal güvencesi olup olmadığına bakılmaksızın birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurum ve kuruluşlarında Sağlık Bakanlığınca temin edilip dağıtımı yapılacak veremle ilgili her türlü ilaçtan yararlanmada, 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanununun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaftır.”

MADDE 2 - Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

MADDE 3 - Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

TB LABORATUVARLARININ ÇALIŞMA USUL VE ESASLARINA DAİR TEBLİĞ

Resmî Gazete Tarihi: 25.10.2015 Resmî Gazete Sayısı: 29513

TB laboratuvarlarının görevleri

MADDE 6 – (1) Düzey I, II ve III TB laboratuvarları bütün işlemlerini Rehberine uygun olarak yapar.

Bildirim:

MADDE 10 – (1) Tüm laboratuvarlar yayma (+) ve/veya kültür (+) bulunan vakaları testin sonucunun saptanmasından sonraki 24 saat içinde il sağlık müdürlüğüne bildirmekle yükümlüdür.

(2) Bildirimlerle ilgili olarak UTRL ve uygulamaları esas alınır.

EK 8. TB DB TARAFINDAN KULLANILMAKTA OLAN KILAVUZ VE REHBERLER

Kılavuzun/Rehberin Adı	Açıklama ve internet adresi
Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi	https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
Verem (Tüberküloz) Hastalarını Bilgilendirme Rehberi	<i>Tüberküloz hastaları için hazırlanmıştır.</i> https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/verem_bilgilendirme_rehberi_kapak_ic_sayfalar.pdf
Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı	https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/haberler/Ulusal_Tuberkuloz_Kontrol_Programi.pdf
Verem Savaşı Dispanserleri Kayıt ve Raporlama Sistemi Rehberi	https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/VSD_Kayit_ve_Raporlama_Sistemi_Rehberi-2021.pdf
Tüberküloz Kontrol Faaliyetleri Saha Uygulama Kılavuzu	https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tberkloz_Kontrol_F_Ek_809af975-ae5a-405f-8829-35954e46d1fe.pdf
Tüberküloz Hastalarına Yönelik Şartlı ve Düzenli Nakdi Sosyal Yardım Kılavuzu	https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Ek-Tuberkuloz_Hastalarina_Yonelik_Sartli_ve_Duzenli_Nakdi_Sosyal_Yardim_Kilavuzupdf.pdf

EK 9. TÜBERKÜLOZ İÇİN KULLANILAN ICD-10 KODLARI

A15. Solunum yolları tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik olarak onaylanmış

A15.0 Akciğer tüberkülozu, kültürlü ya da kültürsüz balgam mikroskopisi ile kanıtlanmış

A15.1 Akciğer tüberkülozu, sadece kültürle kanıtlanmış

A15.2 Akciğer tüberkülozu, histolojik olarak kanıtlanmış

A15.3 Akciğer tüberkülozu, tanımlanmamış yolla kanıtlanmış

A15.4 İntratorasik lenf nodu tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik olarak kanıtlanmış

A15.5 Larinks, trakea ve bronş tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik olarak kanıtlanmış

A15.6 Tüberküloz plörezi, bakteriyolojik ve histolojik olarak kanıtlanmış

A15.7 Primer solunum yolları tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik olarak kanıtlanmış

A15.8 Diğer solunum yolları diğer tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik olarak kanıtlanmış

A15.9 Diğer solunum yolları tüberkülozu tanımlanmamış, bakteriyolojik ve histolojik olarak kanıtlanmış

A16. Solunum yolları tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik olarak onaylanmamış

A16.0 Akciğer tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik olarak negatif

A16.1 Akciğer tüberkülozu, bakteriyolojik ve histolojik inceleme yapılmamış

A16.2 Akciğer tüberkülozu, bakteriyolojik ya da histolojik kanıt hakkında bilgi verilmemiş

A16.3 İntratorasik lenf nodları tüberkülozu, bakteriyolojik ya da histolojik tanı konulmamış

A16.4 Larinks, trakea ve bronş tüberkülozu, bakteriyolojik ya da histolojik tanı konulmamış

A16.5 Tüberküloz plörezi, bakteriyolojik ya da histolojik tanı konulmamış

A16.7 Primer solunum yolları tüberkülozu, bakteriyolojik ya da histolojik tanı konulmamış

A16.8 Primer solunum yolları diğer tüberkülozu, bakteriyolojik ya da histolojik tanı konulmamış

A16.9 Solunum yolları tüberkülozu, bakteriyolojik ya da histolojik tanı konulmamış

A17. Sinir sisteminin tüberkülozu

- A17.0 Tüberküloz menenjit (G01)
- A17.1 Menenjal tüberküloz (G07)
- A17.8 Sinir sisteminin tüberkülozu, diğer
- A17.81 Beyin ve spinal kordun tüberkülozu
- A17.82 Tüberküloz meningoensefalit
- A17.83 Tüberküloz nörit
- A17.89 Sinir sisteminin diğer tüberkülozu
- A17.9 Sinir sistemi tüberkülozu, tanımlanmamış (G99.8)
- A17 Sinir sistemi tüberkülozu

- A18. Organların tüberkülozu, diğer
- A18.0 Kemik ve eklem tüberkülozu
- A18.01 Omurganın tüberkülozu
- A18.02 Diğer eklemlerin tüberküloz artriti
- A18.09 Diğer kas iskelet tüberkülozu
- A18.1 Ürogenital sistem tüberkülozu
- A18.10 Genitoüriner sistem tüberkülozu, tanımlanmamış
- A18.11 Böbrek ve üreterin tüberkülozu
- A18.12 Mesanenin tüberkülozu
- A18.13 Diğer üriner organların tüberkülozu
- A18.14 Prostatın tüberkülozu
- A18.15 Erkek genital organlarının tüberkülozu
- A18.16 Serviksin tüberkülozu
- A18.17 Kadın pelvik inflamatuvar hastalık tüberkülozu
- A18.18 Diğer kadın genital organlarının tüberkülozu
- A18.2 Tüberküloz periferik lenfadenopati
- A18.3 Bağırsak, periton ve mezenterik lenf bezi tüberkülozu
- A18.31 Tüberküloz peritonit
- A18.32 Tüberküloz enterit
- A18.39 Retroperitoneal tüberküloz
- A18.4 Deri ve derialtı dokusu tüberkülozu
- A18.5 Göz tüberkülozu
- A18.51 Göz tüberkülozu, tanımlanmamış
- A18.52 Tüberküloz keratit
- A18.53 Tüberküloz koriyoretinit
- A18.54 Tüberküloz iridosiklit
- A18.59 Gözün diğer tüberkülozu
- A18.6 Kulak (iç) (orta) tüberkülozu
- A18.7 Adrenal bezlerin tüberkülozu (E35.1)
- A18.8 Tüberküloz, diğer tanımlanmış organların
- A18.81 Tiroid bezinin tüberkülozu

- A18.82 Diğer endokrin bezlerin tüberkülozu
- A18.83 Sindirim kanalı organlarının tüberkülozu, başka yerde belirtilmemiş
- A18.84 Kalbin tüberkülozu
- A18.85 Dalağın tüberkülozu
- A18.89 Diğer yerlerin tüberkülozu

A19. Miliyer tüberküloz

- A19.0 Akut miliyer tüberküloz, tanımlanmış tek bir yerin
- A19.1 Akut miliyer tüberküloz, birden fazla yerin
- A19.2 Akut miliyer tüberküloz, tanımlanmamış
- A19.8 Miliyer tüberkülozlar, diğer
- A19.9 Miliyer tüberküloz, tanımlanmamış

B90. Tüberküloz sekeli

- J65 Pnömonyoz, aktif tüberküloz ile birlikte, silikotüberküloz
- K23.0 Tüberküloz Özofajiti (A18.8)
- K67.3 Tüberküloz peritoniti (A18.3)
- K93.0 Barsaklar, periton ve mezenterik bezlerin tüberküloz bozuklukları (A18.3)
- M01.1 Tüberküloz artrit (A18.0)
- M49.0 Vertebra tüberkülozu (A18.0)
- M90.0 Kemik tüberkülozu (A18.0)
- N33.0 Tüberküloz sistit (A18.1)
- N74.0 Serviks uterusun tüberküloz enfeksiyonu (A18.1)
- N74.1 Pelvik enflamatuvar hastalık, kadında, tüberküloza bağlı (A18.1)
- O98.0 Tüberküloz, gebelik, doğum ve lohusalığı komplike eden
- P37.0 Konjenital tüberküloz

- R76.1 Aktif tüberküloz olmadan tüberküloz enfeksiyon testinde nonspesifik reaksiyon
- R76.11 Tüberkülin deri testi pozitif, tüberküloz hastalığı yok
- R76.12 İnterferon gama salınım testi pozitif, tüberküloz hastalığı yok

- Z11.1 Aktif tüberküloz hastalığı taraması
- Z11.7 Tüberküloz enfeksiyonu test edilmesi
- Z86.15 Tüberküloz enfeksiyonu kişisel öyküsü olması
- Z22.7 Tüberküloz enfeksiyonu var, aktif tüberküloz hastalığı yok

EK 10. VEREM (TÜBERKÜLOZ) HASTALARI İLE HASTA YAKINLARINI BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU

- 1) Doktorlar bana, hastalığımınveremi olduğunu söylediler. Bu hastalığın ne olduğunu, nedenlerini, teşhis ve tedavi yöntemlerini ayrıntılı olarak anlattılar. Teşhis ve tedavi işlemleri sırasında oluşabilecek tehlikeli ihtimalleri sayarak beni bilgilendirdiler.
- 2) Verem araştırılırken yapılacak olan uygulamaların, sağlığım ile ilgili tüm hastalıkları teşhis edemeyebileceğini, bu başvuruda bulunma sebep olan şikâyetlerimin bir başka hastalığa bağlı olması halinde daha başka incelemelerin yapılması için ileri merkezlere gönderilebileceğimi doktorlarımdan öğrendim.
- 3) Tedavimin başarısı açısından balgam incelemesi, Röntgen incelemesi gibi gereken tüm kontrollerin yapılması ve bu süreçte gereken her türlü uyumu göstermem gerektiğini biliyorum.
- 4) Tedavinin başarısının benim ilaç tedavisini düzenli sürdürmemle mümkün olacağını biliyorum. Verem tedavisinin en az 6 ay süreceği bana anlatıldı. Hastalığımın tedavisi için gereken ilaçlar ve bu ilaçları nasıl kullanacağım konusunda bilgilendirildim. İlaçlarımı düzenli ve tedavi planına uygun kullansam dahi tedavi başarısızlığı olabileceği ve bunun çok düşük bir olasılık olduğu konusunda bilgilendirildim. Verem ilaçlarına ek olarak hekim tarafından önerilmeyen beslenme takviyeleri, bitkisel ürünler ve diğer destek ürünleri kullanmanın sakıncalı olduğunu öğrendim.
- 5) Testin gerekliliği açıklandıktan sonra onayım ile HIV testi yapılabileceği konusunda bilgi verildi.
- 6) Verem tedavisinin Türkiye’de “Doğrudan Gözetimli Tedavi”altında verildiğini, bu tedavi şeklinin benim ilaçlarımın her birini içtiğim kayıtli olduğum verem savaşı dispanseri ile birlikte belirlediğimiz bir sağlık personeli ya da sağlık personeli olmayan bir kişi tarafından gözlenmesi anlamına geldiği ve günlük imzalarla takip edilmesi gerektiği bana anlatıldı. Tedavinin günlük gözetiminin online video ile izlenmesinin de mümkün olduğu bana anlatıldı.
- 7) Tedavi planına uymamam durumunda karşılaşılabileceğim her türlü so-

nuç bana açıklandığı gibi tedavi uygulanırken görülebilen ve aşağıda sıralanan yan etkiler bana anlatıldı. İlaçların beklenen yan etkilerinin neler olduğunu ve bu **yan etkiler görüldüğünde derhal doktoruma başvurmam gerektiğini** öğrendim. İlaç tedavimin ancak doktorum tarafından değiştirilebileceği bana açık ve anlayabileceğim şekilde anlatıldı.

Tedavi sırasında gelişebilecek ilaç yan etkilerinin neler olduğu bana aşağıdaki listede yer aldığı şekilde açıklandı:

- Karaciğer ya da böbrek ile ilgili yan etkiler,
- Görme keskinliğinde azalma, bulanık görme,
- Bulantı, kusma, mide asidinin yemek borusuna kaçağı (reflü),
- Kulak çınlaması, baş dönmesi, işitme ve denge kaybı,
- Deride kızarıklık, kaşıntı ve döküntüler
- Elektrolit dengesizliği,
- Grip benzeri enfeksiyon,
- Kansızlık, akut böbrek yetmezliği, şok tablosu, kanamaya eğilim, bazı alerjik ve immunolojik reaksiyonlar,
- Ellerde ve ayaklarda uyuşma, psikolojik bozukluklar.

- 8) Verem (Tüberküloz) Bilgilendirme Rehberi ve Verem Hastalarının Hak ve Sorumlulukları kitapçığını teslim aldım.
- 9) Gerek başvuru sırasında ve sonrasında gerekse bu form doldurulurken durumum ile ilgili olarak bana her türlü soru sorma ve bilgilendirilme fırsatı verildi. Tanı ve tedavideki seçenekler ile bunların risk ve tehlikelerinin olup olmadığı anlatıldı. Bu belgede yazılı olanlar ve sorulara aldığım cevaplar ile bana sağlığım ve yapılacak uygulamalar hakkında yeterli ve tatmin edici bilgiler verildi.
- 10) Veremle ilgili tanı, ilaç tedavisi, doğrudan gözetimli tedavi, video gözetimli tedavi, ilaçla koruma gibi koruyucu hekimlik, tıbbî teşhis, tedavi ve bakım hizmetlerinin yürütülmesi, sağlık hizmetleri ile finansmanının planlanması ve yönetimi, hasta yönetimi ve kamu sağlığının korunması gibi idari, mali, teknik ve hukuki hizmetlerin yürütülmesi,

izlenmesi, değerlendirilmesi, mali yardım sağlanması ve kamu sağlığının korunması için Türkiye Cumhuriyeti'nin Sağlık Bakanlığı ve ilgili kamu kurum ve kuruluşlarınca gerekli görülen hukuki uygulama ve tedbirlerin yürütülebilmesi amacıyla mevzuat çerçevesinde yürütülecek iş ve işlemlerde kişisel verilerimin (kimlik bilgilerim, görüntü kayıtlarım, sağlık bilgilerim, vb.) ve özel nitelikli kişisel verilerimin (ceza mahkûmiyeti ve güvenlik tedbirleriyle ilgili veriler, biyometrik ve genetik veriler, vb.) işlenmesine/kullanılmasına izin veriyorum.

Bu yazılı belgenin tamamını okudum/okuma bilmediğim için anlaşılır şekilde bana okundu/tercüme edilerek açıklandı; anladım. Bu formun bir kopyasını aldım.

Tarih: ... /... /....
Hasta (veya kanuni temsilcisi)
(Ad-Soyadı / İmza)

Tarih: ... /.../
Dr.
(Ad-Soyad / İmza)

NOT: Hasta imzalayamayacak durumda ise bir yakınının, velisinin veya vasisinin imzalaması gerekir. Bu form 2 kopya hazırlanır. Birisi hasta dosyasına konulur, birisi hasta ya da kanuni temsilcisine verilir.



18.

KAYNAKLAR

18. KAYNAKLAR

1. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129, Ankara 2011.
2. Verem Danışma Kurulu Kararları. Toraks Bülteni 1996; 1(2): 33-45.
3. Sağlık Bakanlığı, Verem Savaşı Daire Başkanlığı. TB Hastalarının Tanı Tedavi ve İzlenmesi, Ankara 1998.
4. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Verem Savaşı Daire Başkanlığı: Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, Ankara: 2003.
5. Sağlık Bakanlığı, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129, Ankara, 2019.
6. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Daire Başkanlığı sunusu: <https://hsgm.saglik.gov.tr/dokumanlar-tuberkuloz-sunular.html>
7. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. World Health Organization. The End TB Strategy. 2015. WHO/HTM/TB/2015.19.
9. Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/haberler/Ulusal_Tuberkuloz_Kontrol_Programi.pdf
10. Sağlık Bakanlığı TB Daire Başkanlığı. Türkiye’de tüberküloz 2021 Raporu, Ankara 2023.
11. Iseman MD. Klinisyenler için TB Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. (TB nasıl bulaşır?) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: 51-62.
12. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999; 353:444-9.
13. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 939-49.
14. Loudon RG, Romans WE. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1969; 99:109-11.

15. Frascella B, Richards AS, Sossen B, et al. Subclinical Tuberculosis Disease-A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology. *Clin Infect Dis.* 2021;73: e830-e841.
16. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. (2022) Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 6:sup1, 49-65
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Gökçay G. Tüberkülin cilt testi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 206-17.
19. Sbarbaro JA. Skin test antigens: an evaluation whose time has come. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118:1-5.
20. Zack MB, Fulkerson LL. Clinical reliability of stabilized and nonstabilized tuberculin PPD. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102:91-3
21. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(4 Pt 2): S221-47.
22. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971; 285:1506-9
23. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
24. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies P. Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 2022; 6:sup1, 49-65.
25. Iseman MD. *Klinisyenler için TB Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. (Tüberkülozun koruyucu tedavisi). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: s. 355-398.*
26. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

27. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res.* 1970; 17:28-106.
28. Özkan S. Ülkemizde LTBI tanı ve tedavi sonuçlarımız. Türk Toraks Derneği 21. Kongresi, 2018: Panel konuşması.
29. Kısa B, Sarımurat N, Koyman S, et al. Tuberculosis screening and efficacy of prophylaxis in contacts of patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberk Toraks.* 2016; 64:27-33.
30. Öztürk F, Altundaş Hatman E, Köskü M, et al. TB ev içi temaslı 35 yaş ve altı kişilerde latent TB enfeksiyon tedavisinin hastalık gelişme üzerine etkisi. TTD 21. Kongresi, 2018. Sözlü sunum No 149, Konuşma ve bildiri özetleri kitabı: s 268.
31. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020 Feb 14;69(1):1-11.
32. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med.* 2018; 379: 440-453.
33. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al.; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 201; 365:2155-66.
34. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al; BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019; 380:1001-1011.
35. Hesseling AC, Purchase SE, Martinson NA, et al. Levofloxacin Preventive Treatment in Children Exposed to MDR Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2024; 391:2315-26.
36. Fox GJ, Nhung NV, Cam Binh N, et al. Levofloxacin for the Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med.* 2024; 391:2304-2314.
37. Alvarez GG, Pease C, Menzies D. Chapter 6: Tuberculosis preventive treatment in adults, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 2022; 6:sup1, 77-86,
38. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61:191-6.

39. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-952.
40. Mao TE, Okada K, Yamada N, et al. Cross-sectional studies of tuberculosis prevalence in Cambodia between 2002 and 2011. *Bull World Health Organ*. 2014; 92:573-81
41. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition, 2014 (www.phac-aspc.gc.ca)
42. Richard Long, Maziar Divangahi & Kevin Schwartzman. Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 2022; 6:sup1, 22-32
43. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:374-76.
44. Marks GB, Bai J, Simpson SE, et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:1851-4.
45. Grzybowski S, McKinnon NE, Tuters L, et al. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1966; 93:352-61
46. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137:805-9.
47. Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, and Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis*. 1971; 104:605-8
48. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:75-80.
49. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545-50.
50. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:392-402.

51. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974; 99:131-8.
52. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:37–42.
53. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2368–76.
54. Dobler CC, McDonald SP, and Marks GB. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2011; 6: e29563.
55. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20:89–101.
56. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006; 38:1344–5.
57. Akan H, Arslan O, and Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J Hosp Infect*. 2006; 62:421–6.
58. Marais BJ, Ayles H, Graham SM, and Godfrey-Faussett P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med*. 2009; 30:827–46.
59. Hong Kong Chest Service Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:36-41.
60. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS*. 2000; 14:2759–68.
61. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res* 1986; 41:339-50.

62. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, and Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:19–26.
63. Comstock GW. Frost revisited: the modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiol.* 1975; 101:363–82.
64. Lonnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8:289.
65. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009; 9:450.
66. Dobler CC, Flack JR, and Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2012; 2: e000666.
67. Jeon CY, and Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008; 5: e152.
68. Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:1486–94.
69. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, and Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis.* 1995; 76:529–33.
70. Lee PH, Fu H, Lai TC, et al. Glycemic control and the risk of tuberculosis: a cohort study. *PLoS Med.* 2016; 13: e1002072.
71. Van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J.* 2010; 35:27–33.
72. Maurya V, Vijayan VK, and Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6:942–51.
73. Jha P, Jacob B, Gajalakshmi V, et al. A nationally representative case–control study of smoking and death in India. *N Engl J Med.* 2008; 358:1137–47.
74. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2014; 145:1286–97.

75. Koppaka R, Bock N. How reliable is chest radiography? In ed. T. Frieden. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. – 2nd ed. 2004: 51-60. WHO/HTM/TB/2004.334
76. Leone S, Nicastrì E, Giglio S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e283-91.
77. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64: e1-e33.
78. Chen TC, Lu PL, Lin CY, et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2011; 15: e211-6.
79. Yin X, Zheng L, Lin L, et al. Commercial MPT64-based tests for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex: a meta-analysis. *J Infect*. 2013; 67: 369-77.
80. World Health Organization. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis. Policy Statement, 2011. WHO/HTM/TB/2011.5
81. WHO. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnoses and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. WHO, 2015. WHO/HTM/TB/2015.25
82. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis*. 2015; 7:981-91.
83. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva, 2003. WHO/HTM/TB/2013.2
84. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
85. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

86. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:325-53.
87. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med*. 2015; 21:1223-7.
88. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19:1276-89.
89. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2:10-5.
90. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66:219-25.
91. Mitchison DA. Modern methods for assessing the drugs used in the chemotherapy of mycobacterial disease. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser*. 1996; 25:72S-80S.
92. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002; 360:528-34.
93. Mitchison DA. Assessment of New Sterilizing Drugs for Treating Pulmonary Tuberculosis by Culture at 2 Months. *Am Rev Respir Dis* 2003; 147:1062–3.
94. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021; 384:1705-1718.
95. World Health Organization. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. June 2021.
96. Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71: 285-9.

97. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Suppl 2):S231-S279.
98. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994; 330:1179-84.
99. WHO. Handbook for the use of digital technologies to support. Tuberculosis medication adherence, WHO, Geneva, 2017.
100. United Nations. United Nations high-level meeting on the fight against tuberculosis. New York: United Nations; 2018.
101. Nuttall C, Fuady A, Nuttall H, Dixit K, Mansyur M, Wingfield T. Interventions pathways to reduce tuberculosis-related stigma: a literature review and conceptual framework. *Infect Dis Poverty*. 2022;11:101.
102. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63:853-67.
103. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982; 23:56-74.
104. Harries A. What are the most common adverse drug events to first-line tuberculosis drugs, and what is the procedure for reintroduction of drugs? In ed. T. Frieden. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers—2nd ed.* p. 152-158. WHO/HTM/TB/2004.334
105. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian J Tuberc*. 2019;66:520-532.
106. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis *Am J Respir Care Crit Care Med* 2003; 167:603-62.
107. Soria A, Bernier C, Veyrac G, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:606-11.

108. Picard D, Vellar M, Janela B, et al. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 801-4.
109. Keren M, Bulut I, Cihan Ö, Tepetam FM. Antituberculosis drug allergy: is the most frequent reason pyrazinamide, which develops a reaction with the non-Ig E mechanism? *Allergy*. 2016; 71: SI: 622. (Meeting abstract).
110. Buhari GK, Keren M, Dursun AB, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115: 39-44.
111. Bermingham WH, Bhogal R, Arudi Nagarajan S, et al. Practical management of suspected hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52: 375-386.
112. Seaworth BJ, Griffith DE, Louie JK. Drug Resistant Tuberculosis: A Survival Guide For Clinicians, Third Edition, 2022. Chapter 9, Adverse Reactions.
113. Burman W, Ellis J, Hale G, Hill K. Adequacy of recommendations for adverse event management in national and international treatment guidelines for rifampicin-susceptible tuberculosis: a systematic review. *E Clinic Med*. 2025;82:103148.
114. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-952.
115. https://www.challengetb.org/publications/tools/pmdt/Guidance_on_ECG_monitoring_in_NDR_v2.pdf
116. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61:191-196.
117. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
118. <https://www.health.ny.gov/professionals/ems/pdf/92-02.pdf>
119. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, et al. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987; 2:1418-22.

120. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988; 2:759–64.
121. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000; 84:183–8.
122. Mayosi BM, Ntsekhe M, Smieja M. Immunotherapy for tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* 2014; 371: 2534.
123. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic finding, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997; 99:226-31.
124. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:223–37.
125. Nemir RL, Cardona J, Vaziri F, Toledo R. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double-blind study, II: further term observation. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:402-10.
126. Smith MHD, Matsamotis N. Treatment of tuberculous pleural effusions with particular reference to adrenal corticosteroids. *Pediatrics* 1958; 22:1074-87.
127. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:374-76.
128. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo controlled, randomized study. *Chest* 1996; 110:333-8.
129. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Chest* 1988; 94:1256-9.
130. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989; 84:28-35.

131. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et al: Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1994.
132. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis Am J Respir Care Crit Care Med 2003; 167:603-62.
133. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1580-4.
134. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre/British Medical Research Council. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 1991; 143:262-7.
135. Lin TP, Suo J, Lee CN, et al. Short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis in pneumoconiotic patients. Am Rev Respir Dis 1987; 136:808-10.
136. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979: 122-9.
137. World Health Organization. 2008. 108. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes WHO/CDS/TB/2008 (Revised June 2008).
138. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53:536-48.
139. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Suppl 7:89-101.
140. Subramanian AK, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013; 13 Suppl 4:68-76.
141. Avkan-Oğuz V, Öner-Eyüboğlu F, Turunç T, et al. Sot-Tb Study Group T. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients in Turkey: Meta-

- Analysis From the Tuberculosis Study Group of Turkish Transplantation Society, Solid Organ Transplantation Infections. *Exp Clin Transplant*. 2022;20:456-62.
142. Benito N, García-Vázquez E, Horcajada JP, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:651-8.
143. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TB NET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 990–1013.
144. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002; 360:528-34.
145. WHO. Managing TB at district level. World Health Organization, Geneva: 1996.
146. Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med*. 1997; 18:79-87.
147. Törün T. Akciğer dışı sistemlerin tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 329-50.
148. Iseman MD. Klinisyenler için TB Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. (Erişkinlerde Akciğer Dışı Tüberküloz). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: s.145-97.
149. Schlossberg D. *Tuberculosis*, 5th Edition. McGraw-Hill, 2006.
150. Güler M. TB plörezi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 275-90.
151. Gupta UA, Chhabra SK, Hiraki A, et al. Diagnosing tubercular pleural effusions. *Chest* 2005; 127:1078–9.
152. Özdemir Kumbasar Ö. Lenf bezi tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 291-7
153. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res* 1986; 41:339-50.

154. Hoşoğlu S. Menenjit ve merkezi sinir sistemi tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 313-28.
155. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, et al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006; 3: 5.
156. Pormohammad A, Riahi SM, Nasiri MJ, et al. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2017; 74:545-54.
157. Mert A. Miliyer tüberküloz. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 298-312.
158. Reuter H, Burgess LJ, Carstens ME, et al. Characterization of the immunological features of tuberculous pericardial effusions in HIV positive and HIV negative patients in contrast with non-tuberculous effusions. *Tuberculosis* 2006; 86:125–33.
159. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Fourth Global Report. Geneva: World Health Organization, 2008. WHO/HTM/TB/2008.394
160. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022; 387:810-23.
161. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, et al; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387:2331-43.
162. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
163. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://doi.org/10.2471/B09123>
164. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. for BEAT India Team.

- Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022;76:e938–46
165. Patil SB, Tamirat M, Khazhidinov K, et al. Evaluating newly approved drugs in combination regimens for multidrug-resistant tuberculosis with fluoroquinolone resistance (end TB-Q): study protocol for a multi-country randomized controlled trial. *Trials*. 2023;24:773.
166. Becerra M, Appleton S, Franke M, et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 377:147–52.
167. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:858-64.
168. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR; Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020; 395(10228): 973-984.
169. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. 2014. http://who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/
170. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis* 2012; 205: Suppl. 2, S199–S208.
171. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:426-31.
172. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:392-402.
173. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR; Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395:973-84.

174. Wilkinson RJ, Lewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000; 355:618-21.
175. Karyadi E, West CE, Shultink W, et al. A double-blind, placebo controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:720-7.
176. Chiang SS, Swanson DS, Starke JR. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2015; 29:477-502
177. Özçelik U. Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik ve tanı. In Ed. Ş. Öz kara, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 351-369.
178. Cruz AT, Starke JR. Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010; 31:13-26.
179. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:392-402.
180. De Villiers RV, Andronikou S, Van de Westhuizen S. Specificity and sensitivity of chest radiographs in the diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis and the value of additional high kilovolt radiographs. *Australas Radiol* 2004; 48:148-53.
181. Cakir E, Uyan ZS, Oktem S. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow up of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:783-7.
182. Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, et al. Bacteriologic yield in children with intra-thoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e69-71.
183. Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37:100–111.
184. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva, 2015. WHO/HTM/TB/2015.01
185. WHO. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. WHO/CDS/TB/2018.4

186. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1994; 93:131-4.
187. Blandinieres A, de Lauzanne A, Gerin-El Khourouj V, et al. QuantiFERON to diagnose infection by *Mycobacterium tuberculosis*: performance in infant and older children. *J Infect* 2013; 67:391-8.
188. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25:557-64.
189. Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 63:165-73.
190. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN. Value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuber and Lung Dis* 1995; 76:295-9.
191. Singh M, Moosa MV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Ind J Pediatr* 2000; 37:947-51.
192. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005; 365:130-4.
193. Goussard P, Gie R. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8:101-9.
194. Cochrane: MTB/RIF Ultra assay for tuberculous disease and rifampicine resistant in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022; CD0113350.
195. World Health Organization. *Rapid Advice: Treatment of Tuberculosis in Children*. Geneva. 2010. WHO/HTM/TB/2010.13
196. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Pediatr Resp Rev* 2011; 12:22-6.

197. Marais Ben J. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children *Int Journal of Infect Dis*, 2017; 56:122–125.
198. Özkara Ş. Tüberkülozda koruyucu tedavi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 586-597.
199. https://aidstargets2025.unaids.org/assets/images/prevaling-against-pandemics_en.pdf
200. Leone S, Nicastrì E, Giglio S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e283-91.
201. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59:704-7.
202. Malone KM, Gordon SV. *Mycobacterium tuberculosis* Complex Members Adapted to Wild and Domestic Animals. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1019:135-154.
203. Kock R, Michel AL, Yeboah-Manu D, et al. Zoonotic Tuberculosis - The Changing Landscape. *Int J Infect Dis*. 2021;113 Suppl 1(Suppl 1):S68-S72.
204. Moyo M, Lebina L, Milovanovic M, et al. Tuberculosis patients at the human-animal interface: Potential zoonanthroponotic and zoonotic transmission. *One Health*. 2021;13:1003-19.
205. Fritsche A, Engel R, Buhl D, Zellweger JP. *Mycobacterium bovis* tuberculosis: From animal to man and back. *Int J Tuberc Lung Disease*. 2004;8:903-4.
206. Pir H, Yardımcı H. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarında kültüre dayalı ve moleküler yöntemlerle ilaç duyarlılığının belirlenmesi, *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, Derleme, 2022.
207. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT* 1975; 50:90-106.
208. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. *Br J Dis Chest* 1984; 78:317-28.

209. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-15):1-47.
210. Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control – 3rd ed. 2008. WHO/HTM/TB/2008.399
211. Kilicaslan Z, Kiyan E, Kucuk C, et al. Risk of active tuberculosis in adult household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13:93-8.
212. Kiter G, Arpaz S, Keskin S. Tuberculosis in Nazilli District Prison, Turkey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7:153-158.
213. Özkara Ş. Sağlık kurumlarında TB bulaşması ve alınması gereken önlemler. *Toraks Dergisi* 2002; 3:89-97.
214. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F, et al. Bölge verileriyle Türkiye’de tüberküloz. *Toraks Dergisi* 2002; 3:178-187.
215. IOM Uluslararası Göç Örgütü. Göç Terimleri Sözlüğü, 2009. (www.goc.gov.tr/files/files/goc_terimleri_sozlugu.pdf)
216. Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Respiration.* 2015; 90:191-8.
217. Elbek O, Uyar M, Aydin N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol.* 2009; 28:421-6.
218. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010; 30:1459–63.
219. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, et al. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1083–6.
220. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:522-8.

221. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015; 14:503-9.
222. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:756-61.
223. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. List of Major Errata in Order of Importance from the "Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-care Settings, 2005." September 25, 2006:[1-17]. (<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/mmwrhtml/errata09-25-06.pdf>)
224. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. 2009: [1-39 ve ekler bölümü] WHO/HTM/TB/2009.419
225. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Suppl 2):S231-S279.
226. Bloom BR, Fine PEM. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. In: Bloom BR, ed. *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control.* Washington DC, American Society for Microbiology Press, 1994; pp. 531-57.
227. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979; 60:225-31.
228. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guèrin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013; 17;1-372, v-vi.
229. Koçoğlu F. TB Sorununun Çözümünde Günümüzde Uygulanan Kontrol Yöntemlerinin Etkinliği. In: Kocabaş A. (Ed). *Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü.* Emel Matbaası, Ankara. 1991: 439-443.

230. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized control trials. *Clin Infect Dis* 2014; 58:470-80.
231. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worlwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367:1173-80.
232. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec.* 2018; 8:73-96.
233. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives: A 60 year follow-up study. *JAMA* 2004; 291:2086-91.
234. Mangtani P, Nguipdop-Djomo P, Keogh RH, et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population based case-control study. *Int J Epidemiol* 2018; 47:193-201.
235. Gocmen A, Kiper N, Ertan U, et al. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis? *Tuber Lung Dis.* 1994; 75:54-7.
236. Australian Immunisation Handbook (<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/tuberculosis>)
237. Al-Houqani M, Jamieson F, Mehta M, et al. Aging, COPD and other risk factors do not explain the increased prevalence of pulmonary *Mycobacterium avium* complex in Ontario. *Chest* 2012; 141:190-97.
238. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:231-2.
239. Griffith DA, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367–416.
240. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56:2000535.
241. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72:ii1–ii64.

242. WHO. The End TB Strategy, 2015. WHO/HTM/TB/2015.19
243. WHO. Implementing the End TB Strategy: The Essentials. 2015. WHO/HTM/TB/2015.31
244. <https://www.who.int/publications/m/item/political-declaration-of-the-un-general-assembly-high-level-meeting-on-the-fight-against-tuberculosis>.
245. <https://www.who.int/publications/m/item/political-declaration-of-the-un-general-assembly-high-level-meeting-on-the-fight-against-tuberculosis>).
246. <https://digitallibrary.un.org/record/4022582>. Resolution 78/L.4. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. New York: United Nations; 2023.
247. www.who.int/tb/areas-of-work/treatment/ethics/en/
248. WHO. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).
249. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi (UTTR). Sağlık Bakanlığı Yayın No: 935. Ankara, 2014.
250. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC; 2016.
251. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria. 2nd ed. CLSI guideline M48. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2018.
252. Peloquin CA, Katrak S. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians 3rd edition / 2022 updates. Curry International Tuberculosis Center.
253. <https://www.drugs.com/condition/tuberculosis-active.html>
254. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. Lancet. 2010; 375:1814-29.
255. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Hastalarına Yönelik Şartlı ve Düzenli Nakdi Sosyal Yardım Kılavuzu, Ankara, 2023.



T.C. Sağlık Bakanlığı
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Tüberküloz Dairesi Başkanlığı

Üniversiteler Mah. Dumlupınar Blv.
Şehit Mehmet Bayraktar Cd. No: 3 Kat: 1
Çankaya/ANKARA
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz>
Tel: 0312 585 10 00

ISBN: 978-625-93191-3-1
Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1387